

(案)

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の
承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2009年2月

食品安全委員会
動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会
(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

頁

1		
2		
3		
4		
5	○審議の経緯
6	○食品安全委員会委員名簿
7	○食品安全委員会動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会	
8	(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿
9	○要約
10		
11	I. 評価の経緯及び範囲等
12	1. はじめに
13	2. 経緯
14	(1) 評価対象動物用医薬品
15	(2) 評価の範囲
16	3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方
17	II. 評価対象動物用医薬品の概要
18	1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等
19	(1) 名称等
20	(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等
21	(3) 有効成分の系統
22	2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等
23	(1) 使用状況等
24	(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等
25	3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等
26	(1) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価事例
27	(2) 欧州医薬品庁 (EMA) における評価事例
28	III. ハザードの特定に関する知見
29	1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態
30	(1) 吸収・分布
31	(2) 代謝・排泄
32	(3) 残留
33	2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序
34	(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序
35	(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序
36	3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布
37	(1) 抗菌スペクトル
38	(2) 家畜等の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布
39	(3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系	
40	抗菌性物質の MIC 分布
41	4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野に	

1	おける重要性
2	5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子	
3	の耐性機序及び遺伝学的情報
4	(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) の変異による	
5	キノロン耐性
6	(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性
7	(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子
8	6. ハザードの特定に係る検討
9	(1) 感染症病原菌について
10	(2) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討
11	7. ハザードの特定
12	IV. 発生評価に関する知見
13	1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況
14	(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況
15	(2) JVARМにおける家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査
16	(3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場	
17	における薬剤耐性の状況
18	(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見
19	2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子	
20	の出現並びに選択の可能性
21	(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性
22	(2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える	
23	影響
24	(3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での	
25	伝達の可能性
26	V. 暴露評価に関する知見
27	1. 牛及び豚由来食品の消費量
28	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性
29	(1) 腸管出血性大腸菌
30	(2) サルモネラ
31	(3) カンピロバクター
32	3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路
33	4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染
34	(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性
35	(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況
36	(3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況
37	VI. 影響評価に関する知見
38	1. ハザードの暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病
39	(1) 腸管出血性大腸菌感染症
40	(2) サルモネラ感染症
41	(3) カンピロバクター感染症

1	2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質
2	による治療
3	(1) 腸管出血性大腸菌感染症
4	(2) サルモネラ感染症
5	(3) カンピロバクター感染症
6	3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等
7	(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況
8	(2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響
9	VII. 食品健康影響評価
10	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方
11	2. 発生評価について
12	(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）
13	(2) ハザードの感受性分布
14	(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）
15	(4) 発生評価
16	3. 暴露評価について
17	(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性
18	(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況
19	(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）
20	(4) 暴露評価
21	4. 影響評価について
22	(1) 当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度
23	(2) 当該疾病の重篤性
24	(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性
25	の状況等）
26	(4) 影響評価
27	5. リスクの推定について
28	(1) リスクの推定の考え方
29	(2) リスクの推定
30	6. 食品健康影響評価について
31	VIII. その他の考察
32	1. リスク管理措置の徹底について
33	(1) 承認等の取扱い
34	(2) 承認後（市販後）、再審査後における取扱い
35	2. 評価の見直し等
36	(1) 承認に係る案件について
37	(2) 再審査に係る案件について
38	
39	

1 〈ADIの審議の経緯〉

2 ○承認に係る案件

	オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤	マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル2%、同10%）
農林水産大臣からの評価要請	平成17年4月11日（17消安第66号）	平成18年11月6日（18消安第8073号）
食品安全委員会での評価要請事項説明	平成17年4月14日（第90回）	平成18年11月9日（第167回）
動物用医薬品専門調査会における調査審議（ADI）	平成17年4月26日（第26回） 平成20年5月23日（第94回） ※審議継続中	平成18年12月15日（第65回） 平成19年2月23日（第69回） 平成19年3月13日（第71回）
食品安全委員会における意見・情報の募集に係る審議	—	平成19年6月7日（第193回）
国民からの意見・情報の募集	—	平成19年6月7日から7月6日
動物用医薬品専門調査会における調査審議（ADI）	—	—
専門調査会座長より食品安全委員会委員長への審議結果報告	—	平成19年8月7日
食品安全委員会における評価結果（ADI）に係る審議	—	平成19年8月9日（第202回）
食品健康影響評価（ADI）の結果通知	—	平成19年8月9日

3

4 ○再審査に係る案件①

	エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、牛の強制経口投与剤（バイトリル2.5%HV液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液）	塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散25%）
農林水産大臣からの評価要請	平成16年10月29日（16消安第5870号）	平成16年10月29日（16消安第5870号）
食品安全委員会での評価要請事項説明	平成16年11月4日（第68回）	平成16年11月4日（第68回）
動物用医薬品専門調査会における調査審議（ADI）	平成16年11月16日（第20回） 平成17年7月21日（第31回） 平成17年11月9日（第39回） 平成17年12月16日（第41回） 平成18年2月24日（第46回）	平成16年11月16日（第20回） 平成17年2月24日（第23回） 平成17年3月24日（第24回） 平成17年5月13日（第27回）
食品安全委員会における意見・情報の募集	平成18年3月16日（第135回）	平成17年5月19日（第95回）

に係る審議		
国民からの意見・情報の募集	平成 18 年 3 月 16 日から 4 月 12 日	平成 17 年 5 月 19 日から 6 月 15 日
動物用医薬品専門調査会における調査審議 (ADI)	平成 18 年 4 月 28 日(第 52 回)	—
専門調査会座長より食品安全委員会委員長への審議結果報告	平成 18 年 5 月 17 日	平成 17 年 7 月 13 日
食品安全委員会における評価結果 (ADI) に係る審議	平成 18 年 5 月 18 日 (第 143 回)	平成 17 年 7 月 14 日 (第 103 回)
食品健康影響評価 (ADI) の結果通知	平成 18 年 5 月 18 日	平成 17 年 7 月 14 日

1

2 ○再審査に係る案件②

	ノルフロキサシンを有効成分とする豚の経口投与剤 (インフェック 2%散)
農林水産大臣からの評価要請	平成 18 年 4 月 24 日 (17 消安第 13900 号)
食品安全委員会での評価要請事項説明	平成 18 年 4 月 27 日 (第 141 回)
動物用医薬品専門調査会における調査審議 (ADI)	平成 18 年 4 月 28 日 (第 51 回) 平成 20 年 6 月 25 日 (第 95 回) ※審議継続中
食品安全委員会における意見・情報の募集に係る審議	—
国民からの意見・情報の募集	—
動物用医薬品専門調査会における調査審議 (ADI)	—
専門調査会座長より食品安全委員会委員長への審議結果報告	—
食品安全委員会における評価結果 (ADI) に係る審議	—
食品健康影響評価 (ADI) の結果通知	—

3

- 1 <薬剤耐性菌の審議の経緯>
2 2007年3月23日 第72回動物用医薬品／第22回肥料・飼料等／第22回微生物合同専
3 門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
4 2007年11月6日 第83回動物用医薬品／第25回肥料・飼料等／第2回微生物・ウイル
5 ス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
6 2008年11月25日 第101回動物用医薬品／第29回肥料・飼料等／第4回微生物・ウイ
7 ルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
8 2009年2月10日 第106回動物用医薬品／第30回肥料・飼料等／第5回微生物・ウイ
9 ルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
10
11

12 <食品安全委員会委員名簿>

- 13 見上 彪（委員長）
14 小泉 直子（委員長代理）
15 長尾 拓
16 野村 一正
17 畑江 敬子
18 廣瀬 雅雄
19 本間 清一
20

21 <食品安全委員会動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会
22 （薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿>

- 23 唐木 英明（座長） 三森 国敏
24 青木 宙 池 康嘉
25 井上 松久 荒川 宜親
26 頭金 正博 岡部 信彦
27 戸塚 恭一 田村 豊
28 中村 政幸 渡邊 治雄

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌
4 性物質を有効成分とする動物用医薬品についての薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に
5 基づく承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用する
6 ことにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使
7 用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日
8 食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（追加資料 1）に基づき、評価を行う
9 ものである。

10

11 2. 経緯

12 (1) 評価対象動物用医薬品

13 ①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

14 農林水産省から薬事法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請がなされてい
15 るのは、オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水投与剤及びマル
16 ボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤である（表 1）。

17

18 表 1 評価対象動物用医薬品（承認）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
OBFX を有効成分とする飲水添加剤	豚	新規承認
MBFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	新規承認

19

20 ②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

21 農林水産省から薬事法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要請がなされて
22 いるのは、エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤並び
23 に牛の強制経口投与剤、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水
24 添加剤、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の飼料添加剤並びに ERFX
25 及び DFLX の製造用原体である（表 2）。

26

27 表 2 評価対象動物用医薬品（再審査）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
ERFX を有効成分とする製造用原体	—	再審査
ERFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	再審査
ERFX を有効成分とする強制経口投与剤	牛	再審査
DFLX を有効成分とする製造用原体	—	再審査
DFLX を有効成分とする飲水添加剤	豚	再審査
NFLX を有効成分とする飼料添加剤	豚	再審査

28

29 なお、現在動物用医薬品として承認されている牛及び豚に使用されるフルオロキノ
30 ロン系抗菌性物質は、②の動物用医薬品のほかに OBFX を有効成分とする注射剤及び
31 メシル酸ダノフロキサシン（DNFX）を有効成分とする注射剤があるが、それらの動

1 物用医薬品については既に再審査が終了しており、農林水産省からの食品健康影響評
2 価の要請はされていない（表3）。

3 しかしながら、フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌については、基
4 本的に同系抗菌性物質において相互に交差耐性を示すと考えられることから、今回の
5 評価に当たってはこれらの動物用医薬品についても考慮するとともに、フルオロキノ
6 ロン系抗菌性物質についての薬剤耐性菌に関する一般的な知見についても含めて評
7 価を行った。

8
9 表3 評価対象となっていない牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分
10 とする既承認動物用医薬品

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
OBFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	—
DNFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	—

11 12 (2) 評価の範囲

13 本評価書は、(1) の評価対象動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「当該
14 動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝
15 播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による
16 治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったもので
17 ある。

18 評価対象動物用医薬品は、家畜の飼養過程において使用されることから、評価指針
19 に基づき、評価の対象を「牛及び豚由来の畜産食品」が介在する場合とした。

20 なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る
21 食品健康影響評価についても農林水産省から要請がされているが、鶏については、飼
22 養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の使用方法や状況等が異なり、「牛及び豚に
23 使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」とはリスク¹評価も異なると考えられるこ
24 とから、本評価書では、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質である
25 評価対象動物用医薬品」に限定した評価を行うこととし、「鶏に使用するフルオロキ
26 ノロン系抗菌性物質」については、別途、評価することとした。

27 28 3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

29 薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）
30 性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどう
31 かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大き
32 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

33 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異な

¹ 本評価におけるリスクとは、家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度のことである。

² ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、牛及び豚にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 る考え方にに基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断
2 基準は異なっている場合がある。

3 したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
4 性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見
5 で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬
6 剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

7 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤低感受性でもヒトの治療に支障を
8 きたす可能性があることが報告されていることから、米国臨床検査標準協会（CLSI）等
9 において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべきであるとの
10 議論がある。しかしながら、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないた
11 め、薬剤低感受性については、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の
12 収集に努める必要があると考えられる。

13 ○CLSI のブレイクポイント

14 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性
15 物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されてい
16 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定
17 されたものであるため、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場
18 合がある。

19 ○日本化学療法学会のブレイクポイント

20 感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC とし
21 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染
22 症、敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

23 ○細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

24 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示
25 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家
26 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（以下、JVARM（Japanese
27 Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）という。）では、CLSI の
28 ブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、
29 この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

33 II. 評価対象動物用医薬品の概要

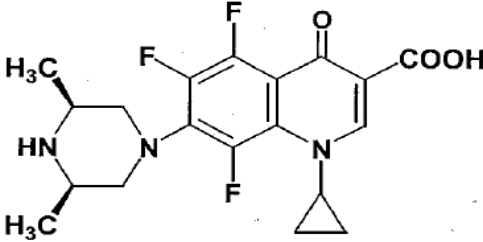
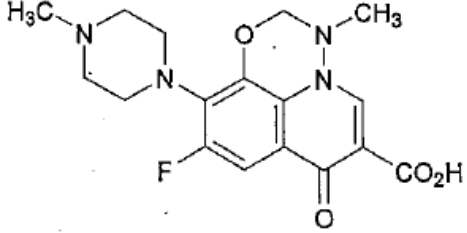
34 1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等

35 (1) 名称等（FQ 資料 抄録「ハザードの特定」）

36 評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質は 5 成分（製剤 6 品目及び製造用原体 2
37 品目）であり、一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量、構造式を表 4-1～3 に
38 示した。

1

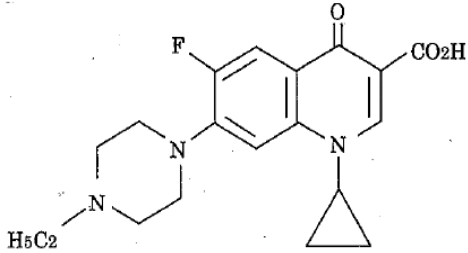
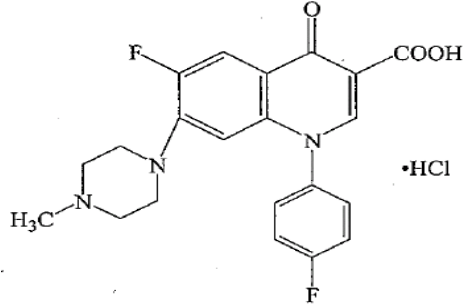
表 4-1 オルビフロキサシン及びマルボフロキサシンの概要 (承認案件)

一般名	オルビフロキサシン	マルボフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(<i>cis</i> -3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボキシル酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid
CAS 番号	113617-63-3	115550-35-1
分子式	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄
分子量	395.38	362.36
構造式		

2

3

表 4-2 エンロフロキサシン及び塩酸ジフロキサシンの概要 (再審査案件)

一般名	エンロフロキサシン	塩酸ジフロキサシン
化学名	1-シクロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid	6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochlorid
CAS 番号	93106-60-6	98106-17-3
分子式	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ ·HCl
分子量	359.39	435.86
構造式		

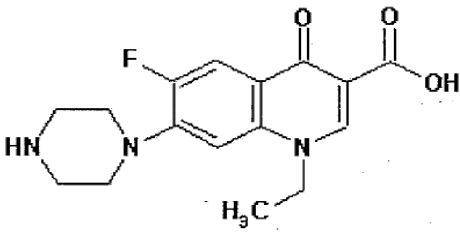
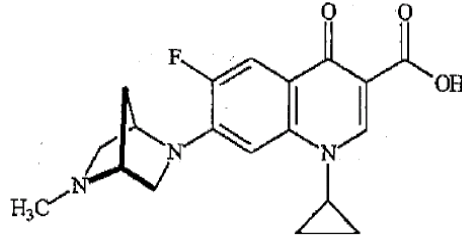
4

5

6

7

1 表 4-3 ノルフロキサシン（再審査案件）及びメシル酸ダノフロキサシン（既承認）の
2 概要

一般名	ノルフロキサシン	メシル酸ダノフロキサシン
化学名	1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid	(1S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・メタスルホン酸塩水和物 (1S)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid methanesulphonate
CAS 番号	68077-27-0	112398-08-0
分子式	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·CH ₄ O ₃ S
分子量	319.33	453.49
構造式		

3
4 (2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

5 今回の評価対象となる牛及び豚を使用対象動物とするフルオロキノロン系抗菌性
6 物質を有効成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量、使用禁止期間等の詳
7 細は表 5-1～5 のとおりである。

8
9 表 5-1 オルビフロキサシン製剤及びマルボフロキサシン製剤の使用方法的等（承認案件）

薬剤名	オルビフロキサシン	マルボフロキサシン	
	豚	牛	豚
対象家畜	豚	牛	豚
投与経路	経口（飲水）	注射（静脈内、筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	ビクタス水可溶散 25%	マルボシル 2%、同 10%	マルボシル 2%、同 10%
対象疾病	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎	細菌性肺炎	胸膜肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3日間） ※生後 1 ヶ月以下のものを除く	2 mg/kg 体重（3～5日間）	2 mg/kg 体重（3～5日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 3 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 3 日間
使用上の注意	1 日当たり 8 時間以内で飲みきる飲水量に溶解させること	—	—

1

表 5-2 エンロフロキサシン製剤の使用方法等（再審査案件）

薬剤名	エンロフロキサシン		
	牛	牛	豚
対象家畜	牛	牛	豚
投与経路	経口（強制）	注射（皮下）	注射（筋肉内）
製剤名	バイトリル 2.5%HV 液	バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液、同ワンショット注射液	バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液
対象疾病	肺炎、大腸菌性下痢症	肺炎、大腸菌性下痢症	胸膜肺炎、大腸菌性下痢症
用法・用量	肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間） 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重（3 日間） ※3 カ月齢を超える牛を除く	①2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間） 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重（3 日間） ②ワンショット注射液 肺炎：7.5 mg/kg 体重（1 回） ※搾乳牛を除く	胸膜肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3 日間） 大腸菌性下痢症：1.25～2.5 mg/kg 体重（1～3 日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 30 日間	①食用に供するためにと殺する前 21 日間又は食用に供するために搾乳する前 96 時間 ②食用に供するためにと殺する前 14 日間	食用に供するためにと殺する前 20 日間
使用上の注意	—	—	—

2

3

表 5-3 塩酸ジフロキサシン製剤及びノルフロキサシン製剤の使用方法等（再審査案件）

薬剤名	塩酸ジフロキサシン	ノルフロキサシン
対象家畜	豚	豚
投与経路	経口（飲水）	経口（混餌）
製剤名	ベテキノン可溶散 25%	インフェック 2%散
対象疾病	細菌性肺炎	細菌性下痢症、胸膜肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3 日間）	豚：5～10 mg/kg 体重（5 日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 7 日間
使用上の注意	—	—

4

5

6

7

8

9

10

11

12

1 表 5-4 オルビフロキサシン製剤の使用方法等 (既承認)

薬剤名	オルビフロキサシン	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射 (筋肉内)	注射 (筋肉内)
製剤名	<u>二</u>	<u>二</u>
対象疾病	細菌性肺炎、大腸菌性下痢症	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間)	2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間)
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 21 日間又は食用に供するために搾乳する前 72 時間	食用に供するためにと殺する前 14 日間
使用上の注意	—	—

2

3 表 5-5 メシル酸ダノフロキサシン製剤の使用方法等 (既承認)

薬剤名	メシル酸ダノフロキサシン	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射 (筋肉内)	注射 (筋肉内)
製剤名	—	—
対象疾病	肺炎	肺炎
用法・用量	1.25 mg/kg 体重 (重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重、3 日間)	1.25 mg/kg 体重 (重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重、3 日間)
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 6 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 25 日間
使用上の注意	—	—

4

5 **(3) 有効成分の系統**

6 フルオロキノロン系抗菌性物質は、NFLX 以降に合成された塩基性環の 6 位にフッ
7 素、7 位に環状塩基性基を有するキノロン系抗菌性物質の総称である。(FQ 資料 15)

8 我が国では、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質としては、動物用
9 として最初に承認された ERFX (牛 (経口、注射)、豚 (注射)) の他に、OBFX (牛・
10 豚 (注射))、DFLX (豚 (経口))、DNFX (牛・豚 (注射)) 及び NFLX (豚 (経口))
11 が、現時点で承認されている。また、OBFX (豚 (経口)) が新投与経路の製剤として
12 の承認申請、及び MBFX (牛・豚 (注射)) が新有効成分を含有する製剤として承認
13 申請されている。

14 関連する系統であるオールドキノロン系抗菌性物質については、我が国においては
15 牛及び豚用としてはオキソリン酸、牛用としてはナリジクス酸 (NA) が動物用医薬
16 品として承認されている。

17 牛及び豚以外の動物種に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、
18 オフロキサシン (OFLX)、DNFX 及び NFLX を有効成分とする鶏用の飲水添加剤が

承認されているほか、イヌ又はネコに使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、OFLX、OBFX、MBFX 及びロメフロキサシンを有効成分とする製剤が承認されている。

2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等

(1) 使用状況等

牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質については、製剤の販売が 1991～1992 年頃から始まり（表 6）、製剤製造用の原体として年間約 2,000 kg（鶏を含めた食用動物全体としては 5,800 kg）（2003 年）流通している（表 7、8）。（FQ 資料 抄録「発生評価」）

表 6 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（動物用）の販売開始時期

種類	経口剤	注射剤
ERFX	1991 年 11 月	1992 年 6 月
OBFX	—	1994 年 2 月
DFLX	1996 年 5 月	—
DNFX	—	1993 年 9 月
NFLX	1999 年 8 月	—

表 7 フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量（実量、単位：kg）

種類	年次	合計	牛		豚	鶏	
			肉用牛	乳用牛		肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2001	2,020	171	176	223	1,450	-
	2002	1,263	411	259	216	377	-
	2003	2,861	244	381	246	1,990	-
OFLX	2001	1,098	-	-	-	1,098	-
	2002	166	-	-	-	166	-
	2003	885	-	-	-	885	-
OBFX	2001	494	147	49	298	-	-
	2002	362	27	18	317	-	-
	2003	501	57	38	406	-	-
DFLX	2001	1	-	-	1	-	-
	2002	※	-	-	※	-	-
	2003	163	-	-	163	-	-
DNFX	2001	108	15	15	70	8	-
	2002	106	16	16	74	-	-
	2003	80	12	12	56	-	-
NFLX	2001	1,982	-	-	701	1,025	256
	2002	1,828	-	-	914	731	183
	2003	1,305	-	-	419	709	177

合計	2001	5,703	333	240	1,293	3,581	256
	2002	3,725	454	293	1,521	1,274	183
	2003	5,795	313	431	1,290	3,584	177
参考) 家畜飼養頭羽数(千頭、羽)	2003	-	2,805	1,719	9,725	103,729	176,049

※報告なし

表8 フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量(単位:L)

種類	年次	合計	経口剤				注射剤		
			合計(経口剤)	牛	豚	鶏	合計(注射剤)	牛	豚
ERFX	2001	24,966	15,939	1,442	-	14,497	9,027	4,575	4,452
	2002	27,577	18,863	15,090	-	3,773	8,714	4,389	4,325
	2003	38,977	27,566	7,663	-	19,903	11,411	6,488	4,923
OFLX	2001	21,960	21,960	-	-	21,960	-	-	-
	2002	3,330	3,330	-	-	3,330	-	-	-
	2003	17,695	17,695	-	-	17,695	-	-	-
OBFX	2001	9,890	-	-	-	-	9,890	3,920	5,970
	2002	7,232	-	-	-	-	7,232	901	6,331
	2003	10,004	-	-	-	-	10,004	1,887	8,117
DFLX	2001	4	4	-	4	-	-	-	-
	2002	-	※	-	※	-	-	-	-
	2003	652	652	-	652	-	-	-	-
DNFX	2001	4,049	48	-	-	48	4,001	1,204	2,797
	2002	4,200	-	-	-	-	4,200	1,260	2,940
	2003	3,200	-	-	-	-	3,200	960	2,240
NFLX	2001	47,862	47,862	-	35,052	12,810	-	-	-
	2002	54,840	54,840	-	45,700	9,140	-	-	-
	2003	29,796	29,796	-	20,929	8,867	-	-	-
合計	2001	108,731	85,813	1,442	35,056	49,315	22,918	9,699	13,219
	2002	97,179	77,033	15,090	45,700	16,243	20,146	6,550	13,596
	2003	100,324	75,709	7,663	21,581	46,465	24,615	9,335	15,280
全体に占める割合(%)	2003	100.0	75.5	7.6	21.5	46.3	24.5	9.3	15.2

※報告なし

(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品は次のような適正使用のための規制措置が講じられており、今後承認される製剤についても同様に取扱われることとなる。

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医

1 薬品は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づき要指示医薬品に指定されている
2 ため、獣医師の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされてい
3 る。また、獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）により獣医師が要指示医薬品を投与
4 したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされてお
5 り、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務づけら
6 れている。さらに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒト用医薬品としてもその重
7 要性が高いことから、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択等を防
8 止する観点から、用法用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、
9 薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬
10 として使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投
11 与とすることなどが規定されている。

12 フルオロキノロン系抗菌性物質について、共通して設定されている使用上の注意事
13 項は以下のとおりである。（FQ 資料 抄録「ハザードの特定」）

- 14 ①本剤は要指示医薬品であるので、獣医師の処方せん・指示により使用すること。
- 15 ②本剤は第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- 16 ③本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 17 ④本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以
18 内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- 19 ⑤本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、
20 適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- 21 ⑥本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

23 **3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等**

24 **(1) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例**

25 FDA では、家禽に使用する ERFX が薬剤耐性菌の観点から評価されており、以下
26 のような理由から、2005 年、家禽に使用する ERFX の飲水添加剤の承認が取り消さ
27 れている（FQ 資料別添 1）。

- 28 ①カンピロバクターは食品が媒介する胃腸炎の重要な原因菌である
- 29 ②胃腸炎の経験的治療に対し、フルオロキノロン系抗菌性物質が推奨されている
- 30 ③カンピロバクターは家禽等の腸管内に存在し、ERFX を家禽に投与するとフルオロ
31 キノロン耐性カンピロバクターの選択が起こる
- 32 ④フルオロキノロン耐性カンピロバクターが家禽由来の食肉に存在する場合がある
- 33 ⑤家禽に対する ERFX の使用が米国で承認されて以来、フルオロキノロン耐性カンピ
34 ロバクターによる感染症が増加している
- 35 ⑥カンピロバクター感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質治療が失敗したり
36 、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性率が増加した場合、罹患期間
37 の長期化や合併症のリスクが増加する可能性がある

39 **(2) 欧州医薬品庁（EMA）における評価事例**

40 EMA では、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用が、薬剤耐性の発
41 生並びにヒト及び動物の健康に与える影響について評価されており、以下のように結

1 論付けられているとともに、今後における活動が提案されている（追加資料 32）。

2 ①動物に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用は、動物の病原体及び食品
3 由来人獣共通病原体の薬剤耐性を選択し、動物及びヒトにおけるこれらの細菌によ
4 る感染症の治療に悪影響を及ぼす可能性がある。

5 ②フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒトの感染症治療において非常に重要な抗菌剤
6 であると考えられている。また、これらの感染症は主に動物とは無関係な病原体に
7 起因し、ヒト用医薬品における薬剤耐性問題はヒトに対する抗菌剤使用に関連があ
8 ると考えられる。

9 ③サルモネラやカンピロバクターによる単純な急性胃腸炎に対する抗菌剤治療は推奨
10 されていない。リスクが高い患者等における重篤なサルモネラ感染症の治療に対し
11 ては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要である。（フルオロ）キノロン系抗菌性
12 物質に対する薬剤耐性は抗菌剤の選択に影響するが、代替の抗菌剤が存在する。リ
13 スクが高い患者等における重篤なカンピロバクター感染症の治療には、マクロライ
14 ド系抗菌性物質が選択薬として考えられる。

15 ④NA 耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や死亡率のリスクを増
16 加させることが報告されている。また、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗
17 菌性物質に耐性のカンピロバクターによる感染症は入院や合併症のリスクを増加さ
18 せることが報告されている。

19 ⑤フルオロキノロン系抗菌性物質は動物においても重要で、価値の高い抗菌剤であり、
20 動物のいくつかの適応症に対しては、唯一の有効な薬剤である。動物の疾病に対す
21 る（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱あるいは喪失した場合、い
22 いくつかの疾病の治療は困難になり、動物の福祉や公衆衛生に影響し、経済的損失を
23 与える可能性がある。

24 ⑥現在、EU 加盟国において、家畜に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使
25 用状況は調和がとれていない。国際機関及び規制当局は、ヒト及び動物の病原体に
26 における薬剤耐性が発生することを懸念している。薬剤耐性菌は動物、畜産物及びヒ
27 トの国際的な動きを介して広がりうるため、薬剤耐性問題は国際的に取り組むべき
28 である。

29 ⑦抗菌剤の使用や薬剤耐性の発生に関するデータの増加は有用であるが、改善のため
30 には、さらなる調和が必要である。

31 ⑧ヒト及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管
32 理の介入が必要である。

33 ⑨今後における活動の提案

34 ・獣医師は薬剤耐性の最小化対策を啓蒙されるべきである。

35 ・病原菌及び指標菌における（フルオロ）キノロン耐性の出現は各国で調査される
36 べきであり、リスク管理の必要性が継続的に評価されるべきである。

37 ・リスク管理の効果をはかるため、（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用は動物
38 種ごとに各国で調査されるべきである。

39 ・全ての加盟国は、抗菌剤の合理的な慎重使用について国際的に認められている実
40 施基準を強化し実行するべきである。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第2章第1「ハザードの特定」に基づき、フルオロキノロン系抗菌性物質に関する情報から、当該物質を牛及び豚に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態

(1) 吸収・分布 (FQ資料 抄録「ハザードの特定」、MBFX資料)

フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した場合の血漿中薬物動態パラメーターは、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量などにより異なるが、 T_{max} は概ね1~2時間、 C_{max} は概ね0.4~5.0 $\mu\text{g/mL}$ であった (表9)。(FQ資料1)

表9 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度

薬剤名	畜種	投与量 (mg/kg)	投与経路	T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (時間)
ERFX	牛	2.5	皮下注射	1.7	1.1	5.4
	牛	7.5	皮下注射	6.67	4.97	9.5
	豚	2.5	筋肉注射	1.3	0.8	5.8
	牛	2.5	経口	1.0	1.5	—
OBFX	牛	5.0	筋肉注射	1.0	2.04	—
	豚	5.0	筋肉注射	1.0	2.77	—
DFLX	豚	5.0	経口	1.9	3.5	17.2
DNLX	牛	1.25	筋肉注射	1.0	0.35	3.4
	豚	1.25	筋肉注射	1.0	0.4	7.0
MBFX	牛 (反芻開始前)	2.0	筋肉注射	0.71±0.19	1.56±0.29	9.12±1.78
	牛 (反芻期)	2.0	筋肉注射	0.79±0.26	1.47±0.35	7.73±1.46

組織中濃度は概ね1時間、尿中濃度は4時間以内にそれぞれ最大値となり、以降、減少した (表10)。(FQ資料1、3、11、14)

1 表 10 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

薬剤	畜種、投与方法等	組織中濃度 (単位: $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$)				
ERFX	牛、2.5 mg/kg、筋肉注射		1 時間	4 時間	12 時間	
		血清	0.9	0.7	0.08	
		胆汁	15.9	6.9	2.4	
		尿	7.1	40.6	8.8	
		肺	1.4	0.9	0.1	
		腎臓	3.2	2.4	0.4	
		肝臓	3.4	3.1	0.4	
		腸管リンパ節	1.0	0.7	0.1	
	腸管壁	1.1	0.8	0.1		
	豚、2.5 mg/kg、筋肉注射		1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
		血清	0.8	0.4	0.2	0.03
		胆汁	3.9	4.0	3.1	0.5
		尿	11.5	10.7	4.5	0.6
		肺	2.7	1.0	0.4	0.08
腎臓		2.6	1.1	0.6	0.09	
肝臓		1.7	0.7	0.4	0.05	
リンパ節		4.1	1.2	0.3	0.1	
OBFX	牛、5 mg/kg、筋肉内投与 1 時間後	腎臓: 9.11~10.6 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓: 2.96~3.16 $\mu\text{g/g}$ 、肺: 1.62~1.77 $\mu\text{g/g}$ 、気管: 0.971~1.27 $\mu\text{g/g}$ 、鼻粘膜: 1.32~1.40 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉: 1.67~1.86 $\mu\text{g/g}$ 、小腸: 1.28~1.57 $\mu\text{g/g}$ 、小腸内容物: 2.69~3.50 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁: 2.95~3.19 $\mu\text{g/mL}$				
	豚、5 mg/kg、筋肉内投与		1 時間	3 時間	6 時間	
		腎臓	12.4	10.7	9.23	
		小腸内容物	8.53	8.95	6.27	
		肝臓	5.04	5.08	3.27	
		肺	2.67	2.81	2.08	
		気管	1.47	2.57	2.16	
		鼻粘膜	1.94	2.22	1.58	
		小腸	2.16	2.20	1.72	
	胆汁	3.62	10.8	4.98		
DFLX	豚、10 mg/kg、経口投与 2 時間後	胆汁: 50.7 $\mu\text{g/g}$ 、胃: 17.0 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓: 15.3 $\mu\text{g/g}$ 、小腸: 11.3 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓: 10.8 $\mu\text{g/g}$ 、脾臓: 10.8 $\mu\text{g/g}$				
NFLX	豚、10 mg/kg、経口投与 1 時間後	小腸: 28.39 $\mu\text{g/mL}$ 、腎臓: 6.95 $\mu\text{g/mL}$ 、肝臓: 6.59 $\mu\text{g/mL}$ 、心臓: 2.17 $\mu\text{g/mL}$ 、肺: 1.98 $\mu\text{g/mL}$				
MBFX	牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、静脈内投与 (3 日間)		4 時間	26 時間	50 時間	
		肝臓	2.72	0.49	0.28	
		腎臓	5.32	1.19	0.53	
		肺	2.26	0.41	0.21	
		筋肉	2.66	0.41	0.23	
	腎脂肪	1.21	0.15	—		
	牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、筋肉内投与 2 時間後	肝臓: 2.79 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓: 5.99 $\mu\text{g/g}$ 、肺: 1.77 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉: 1.78 $\mu\text{g/g}$ 、最終投与部位筋肉: 93.99 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪: 1.59 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁: 2.52 $\mu\text{g/g}$ 、心臓: 2.14 $\mu\text{g/g}$				

1 (2) 代謝・排泄 (FQ 資料 抄録「ハザードの特定」、MBFX 資料)

2 フルオロキノロン系抗菌性物質を各種動物に投与した場合、薬剤や供試動物の種類、
3 投与経路などによりその代謝物は異なるが、総じて、主に未変化体、その他グルクロ
4 ン酸抱合体等が糞尿中に排出された (表 11)。 (FQ 資料 1、2、4、11、13、14、19)

6 表 11 フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝・排泄

薬剤	畜種、投与方法等	代謝・排泄
ERFX	ラット、5 mg/kg、 経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 血中濃度は投与 1 時間以内に最高値 570 µg/mL に達し、生物学的利用率は 75.3%、半減期は 11.7 時間であった。 投与 24 時間後までに胆汁中に 39.5% が排泄され、残りは尿中に排泄された。 尿中からは未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として約 60%、主要代謝物である脱エチル体として 20~30% が回収された。
OBFX	牛、詳細不明	<ul style="list-style-type: none"> 尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体及び 7 位ジメチルピペラジニル基の 4-ヒドロキシ体 (N-ヒドロキシ体) が同定され、それぞれ約 1% 及び約 5% 認められた。 筋肉内投与による尿中排泄は投与 72 時間後で投与量の 37.3% で、糞中排泄は 5.46% であった。
	豚、 ¹⁴ C-OBFX を 使用	<ul style="list-style-type: none"> 尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体で、約 7% 認められた。 筋肉内投与した時の尿中排泄は投与 72 時間後では投与量の 71.1~82.5% で、糞中排泄は 9.12~8.3% であった。
DFLX	イヌ、10 mg/kg、 強制経口投与、 ¹⁴ C-DFLX を使用	<ul style="list-style-type: none"> 糞尿における未変化体と各代謝物を調査した結果、糞尿の合計では、未変化体が 64.5% で最も多く、グルクロン酸抱合体 12.4%、N-デスマチルジフロキサシン 11.6% の順に多かった。 ※N-デスマチルジフロキサシン (サラフロキサシン) の抗菌活性は、ほとんどの菌種に対して、DFLX よりも低いとの報告がある。
	豚、10 mg/kg、経 口投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与 120 時間後までに糞中にその 61.3% が排泄された。尿中への排泄は少なく、投与 120 時間後で全体の 12.5% であった。
NFLX	ラット及びマウス、 50mg/kg、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与 96 時間後の尿中回収率は、マウス、ラットでそれぞれ 6.1%、8.4% で、糞中回収率はそれぞれ 91.4%、85.4% であった。
	豚、10 mg/kg、強 制経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与 1、2、4 時間後の各組織における NFLX 未変化体及び代謝物の濃度を測定した結果、代謝物として、3-オキシ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、アセチル体、ホルミル体及びアミノ体が検出された。 小腸内容物及び小腸については、投与 1 時間後の濃度がそれぞれ 202.69 µg/g、28.39 µg/g と、他の臓器と比較して高い値を示したが、投与 4 時間後の濃度はそれぞれ 11.7µg/g、1.73µg/g と急速に消失し、蓄積する傾向は認められなかった。
MBFX	搾乳牛、2 mg/kg、 皮下投与 (1 日 1 回、 5 日間)、 ¹⁴ C-MBFX を使用	<ul style="list-style-type: none"> 投与量を 100% とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 <ul style="list-style-type: none"> ① 尿：41~47% (MBFX：40~46%、MBFX N-オキシド：≤0.5%、MBFX 抱合体：≤0.4%) ② 糞：43~51% (MBFX：42~51%) ③ 乳汁：0.1% (MBFX：0.1%、MBFX N-オキシド：0.001%、デメチル MBFX：0.01%)
	牛 (反芻開始前)、 皮下投与、 ¹⁴ C-MBFX を使用	<ul style="list-style-type: none"> 投与量を 100% とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 <ul style="list-style-type: none"> ① 尿：72~81% (MBFX：65~78%、MBFX N-オキシド：2.0%、MBFX 抱合体：2.0%) ② 糞：5~13% (MBFX：4~12%、その他：≤0.3%、極性物質：≤0.5%)

1 (3) 残留 (FQ 資料 抄録「ハザードの特定」、MBFX 資料)

2 フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した際の各組織の残留濃度は、薬
3 剤や供試動物の種類、投与経路、投与量などにより異なるが、概ね 3~22 日で検出限
4 界未満となった (表 12-1~2)。 (FQ 資料 1、2、3、7、8、11、12、13、16)

6 表 12-1 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には最終投与部位を除く分析対象で、14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 1 日後において、5mg/kg 投与群の ERFX は<0.01~0.21 µg/g、CPFEX は<0.01~0.18 µg/g であり、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.04~0.24 µg/g、CPFEX は 0.05~0.30 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	泌乳牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 乳汁中の ERFX は、5 mg/kg 投与群では投与 36 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 72 時間後には検出限界未満となった。 乳汁中の CPFEX は、5 mg/kg 投与群では投与 72 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 108 時間後には検出限界未満となった。
ERFX	牛、7.5 及び 15 mg/kg、皮下投与 (単回)	<ul style="list-style-type: none"> 7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓及び注射部位直下筋肉を除き検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。投与 10 日後以降は、全分析対象において検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 1 日後において、7.5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.19~0.58 µg/g、CPFEX は 0.15~0.20 µg/g で、15 mg/kg 投与群の ERFX は 1.1~2.9 µg/g、CPFEX は 0.46~0.75 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で、投与 14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02~0.24 µg/g、CPFEX は<0.01~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.07~0.31 µg/g、CPFEX は 0.04~0.06 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、経口投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で 0.04 µg/g 以下となった。5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 21 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 6 時間後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.74~1.3 µg/g、CPFEX は 0.39~0.59 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 3.03 µg/g、CPFEX は 1.28 µg/g であった。投与 7 日後では、5 mg/kg 投与群の ERFX 及び CPFEX は<0.01~0.04 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02 µg/g、CPFEX は<0.01~0.01 µg/g となった。5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、ERFX は投与 21 日後に、CPFEX は投与 14 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。

7

1 表 12-2 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
OBFX	牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、最終投与 14 日後には、全ての組織で検出限界未満 (<0.02µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.07~0.11 µg/g が検出された。5 mg/kg 投与群では、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となり、10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	搾乳牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 54~57 時間後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 mg/kg 投与群では最終投与 7 日後に、10 mg/kg 投与群では最終投与 10 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.04~0.21 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.05~0.24 µg/g が検出された。両群ともに、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群とも最終投与 6 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.06~0.30 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.17~0.18 µg/g が検出された。両群ともに、投与 6 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
DFLX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも投与 5 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.32 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.03~0.75 µg/g が検出された。両群ともに、投与 5 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・代謝物である N-デスメチルジフロキサシンは、投与 3 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となり、小腸においては、投与 1 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となった。
DNFX	牛、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 48 時間後に検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.94 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 2.5 µg/g が検出された。両群ともに、投与 48 時間後以降、検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。
DNFX	搾乳牛、5 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 36 時間後には検出限界未満となった。
DNFX	豚、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 22 日後までに検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.76~0.78 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 1.9~2.2 µg/g が検出された。1.25 mg/kg 投与群では投与 1 日後までに、3.75 mg/kg 投与群では投与 22 日後までには検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。
NFLX	豚、10 及び 20 mg/kg、混餌投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・10 mg/kg 投与群では最終投与 3 日後までに、20 mg/kg 投与群は最終投与 5 日後までには検出限界未満 (<0.02 µg/mL、µg/g) となった。
MBFX	豚、2 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・最終投与 3 日後までには、全分析対象において定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：最終投与 12 時間後に 0.39~0.44 µg/g、最終投与 1 日後に 0.09~0.20 µg/g が検出され、最終投与後 3 日後には定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。

2

2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序 (FQ 資料 29)

フルオロキノロン系抗菌性物質は、DNA の複製に関与する酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVの機能を阻害し、殺菌的に作用すると考えられている。

フルオロキノロン系を含むキノロン系抗菌性物質の標的酵素に対する阻害活性は、大腸菌においては、トポイソメラーゼIVよりも DNA ジャイレースに対する方が強く、ブドウ球菌においては、DNA ジャイレースよりもトポイソメラーゼIVに対する方が強く、グラム陰性菌とブドウ球菌におけるキノロン系抗菌性物質の第1標的酵素は異なると報告されている。

(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序

DNA ジャイレースは、*gyrA* 遺伝子にコードされているサブユニット A の 2 分子と *gyrB* 遺伝子にコードされているサブユニット B の 2 分子からなる酵素であり、DNA の高次 (立体) 構造を変化させ、DNA の複製、転写、組換え、修復などの重要な役割を担っている。抗菌活性の作用機序としては、キノロン系抗菌性物質が DNA ジャイレースによって切断された 2 本鎖 DNA の切断面にはまり込み、DNA 鎖の再結合を阻害することによって抗菌力を発揮するというモデルが提唱されている。

(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序

トポイソメラーゼIVは、ParC (又はGrlA) の 2 分子と ParE (又はGrlB) の 2 分子のサブユニットからなる酵素であり、複製後に絡み合った 2 本鎖 DNA の切断と再結合を行うことにより、分裂後の細胞に DNA を効率よく分配する役割を担っているが、キノロン系抗菌性物質によって阻害されることが明らかになっている。

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマイコプラズマ、クラミジア等の病原微生物に対し殺菌的に作用し、その抗菌スペクトルは表 13 のとおりである。 (FQ 資料 3、11、14、22、24)

表 13 フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル

種類	菌種	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)
ERFX	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.1
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.2
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	1.6
	<i>Pasteurella multocida</i> B-48	0.8
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.8
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.1
	<i>Salmonella</i> Typhimurium LT-2	0.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 501	0.2
	<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.1
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.2
OBFX	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2063	3.13
	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.39
	<i>S. epidermidis</i> 8	0.39

	<i>E. faecalis</i> 2473	3.13	
	<i>B. subtilis</i> PCI219	0.1	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	
	<i>S. Typhimurium</i> S-9	0.05	
	<i>K. pneumoniae</i> 13	0.2	
	<i>Proteus vulgaris</i> OX19	0.05	
	<i>P. aeruginosa</i> Tsuchijima	1.56	
DFLX	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.39	
	<i>S. epidermidis</i> Kawamura	0.2	
	<i>E. faecalis</i> CN-478	3.13	
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	
	<i>Salmonella</i> Typhi T-58	0.39	
	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.78	
	<i>P. mirabilis</i> TU-1698	0.78	
DNFX	<i>P. aeruginosa</i> TU-408	0.78	
	<i>S. aureus</i> 209P	0.2	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	
DNFX (牛由来)	<i>Clostridium perfringens</i> NCTC3181	0.39	
	<i>Haemophilus somnus</i> #308	0.025	
	<i>Pasteurella haemolytica</i> 5903	0.1	
	<i>P. multocida</i> 5901	0.05	
	<i>Clostridium septicum</i> 5881	0.78	
	<i>Mycoplasma bovis</i> Donetta	0.78	
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i> PG11	0.78	
DNFX (豚由来)	<i>Mycoplasma bovirhinis</i> PG43	1.56	
	<i>E. coli</i>	0.05~0.1	
	<i>Salmonella</i> spp.	0.10~0.20	
	<i>Haemophilus parasuis</i>	0.1	
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0.1	
	<i>P. multocida</i>	0.0125~0.025	
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1.56~3.13	
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0.05	
NFLX	<i>Treponema hyodysenteriae</i>	6.25	
	<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.39	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1	
	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.025	
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2	
	<i>S. Typhimurium</i> IID971	0.1	
	<i>S. Typhi</i> 901	0.05	
	<i>Salmonella</i> Enteritidis G14	0.05	
	<i>P. mirabilis</i> IFO3849	0.2	
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	0.78		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
MBFX	<i>E. coli</i>	0.03	0.03
	<i>Klebsiella</i> spp.	0.03	0.1
	<i>S. Typhimurium</i>	0.06	—
	<i>Proteus</i> spp.	0.03~0.06	—
	<i>Pasteurella</i> spp.	0.08	—

	<i>Haemophilus</i> spp.	0.025	0.025
	<i>P. aeruginosa</i>	0.33~0.78	3.13
	<i>B. bronchiseptica</i>	0.8	—
	<i>Campylobacter jejuni</i>	0.2	0.78
	<i>Staphylococcus</i> spp.	0.39~0.77	0.39
	<i>Enterococcus</i> spp.	1.56~6.25	3.13~12.5
	<i>Clostridium</i> spp.	3.7	—
	<i>M. bovis</i>	0.5	—
	<i>M. bovirhinis</i>	0.125	—
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	0.09	—
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1	—

1
2
3
4
5
6

(2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 14 のとおりである。(FQ 資料 1、11、MBFX 資料 1)

表 14 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
ERFX	牛	<i>P. multocida</i>	0.025	0.1
	牛	<i>E. coli</i>	0.05	0.05
	牛	<i>M. bovis</i>	0.2	0.39
	牛	<i>M. bovirhinis</i>	0.1	0.39
	牛	<i>Ureaplasma diversum</i>	0.39	0.78
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.05	0.1
	豚	<i>P. multocida</i>	0.025	0.025
	豚	<i>E. coli</i>	0.025	0.39
OBFX	牛	<i>P. multocida</i>	—	0.05
	牛	<i>P. haemolytica</i>	—	0.05
	牛	<i>E. coli</i>	—	0.2
	牛	<i>M. bovirhinis</i>	—	0.1
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	—	0.1
	豚	<i>P. multocida</i>	—	0.0125
	豚	<i>E. coli</i>	—	0.2
	豚	<i>M. hyopneumoniae</i>	—	0.1
DFLX	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (1型)	—	0.05
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (2型)	—	0.05
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (5型)	—	0.025
	豚	<i>P. multocida</i> (A型)	—	0.05
DNFX	牛	<i>P. multocida</i>	0.05	0.1
	牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	0.2	0.2
	牛	<i>M. bovis</i>	0.78	0.78
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.1	0.2
	豚	<i>P. multocida</i>	0.05	0.1
	豚	<i>H. parasuis</i>	0.1	1.56
NFLX	豚	<i>E. coli</i>	0.2	—

	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.1	—
	豚	<i>P. multocida</i>	0.39	—
MBFX	牛	<i>P. multocida</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>M. haemolytica</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>M. bovis</i>	1	2
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>P. multocida</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>M. hyopneumoniae</i>	0.5	2

1
2 (3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質
3 のMIC分布

4 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質
5 のMICは、表15のとおりである。(FQ資料15、21、23、25、26、MBFX資料1)

6
7 表15 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物
8 質のMIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
ERFX	家畜	<i>E. coli</i>	≤ 0.125	0.25
	家畜	<i>Salmonella</i> spp.	≤ 0.125	≤ 0.125
	家畜	<i>Campylobacter</i> spp.	<0.125	4
OBFX	牛	<i>E. coli</i>	≤ 0.06	0.125
	豚	<i>E. coli</i>	≤ 0.06	1
	豚	<i>S. Typhimurium</i>	≤ 0.06	1
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	4	32
DFLX	—	<i>E. coli</i>	0.12	0.25
	—	<i>Salmonella</i> spp.	0.25	0.25
	—	<i>C. jejuni</i>	0.25	0.5
	—	<i>C. coli</i>	0.125	0.25
DNFX	牛	<i>E. coli</i>	≤ 0.063	64
	牛	<i>Campylobacter</i> spp.	4	16
	豚	<i>E. coli</i>	≤ 0.063	64
	豚	<i>S. Typhimurium</i>	—	≤ 0.063
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	2	16
NFLX	豚	<i>E. coli</i>	<0.06	0.5
	豚	<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	1
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	8	32
MBFX	牛	<i>E. coli</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>Campylobacter</i> spp.	<0.06	8
	豚	<i>E. coli</i>	<0.06	0.25
	豚	<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	0.5
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	4	8

9
10
11

4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性 (FQ資料 抄録「ハザードの特定」)

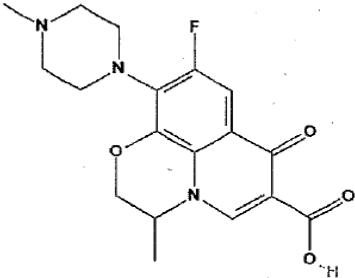
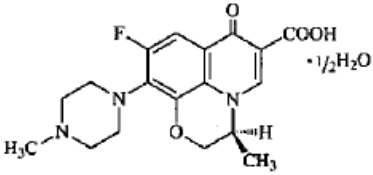
動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりであるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は OFLX (鶏に使用する製剤が承認されている。) 及び NFLX (豚及び鶏に使用する製剤が承認されている。) である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキサシン (LVFX) は OFLX の光学異性体、シプロフロキサシン (CPFV) は動物用として使用されている ERFV の代謝物であり、構造が非常に類似している (表 16-1~2)。

その他、ヒト用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質としては、塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、エノキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン、ガチフロキサシン、プルリフロキサシン及びバズフロキサシンなどがある。

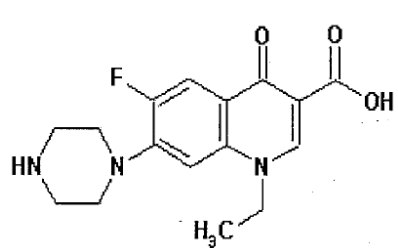
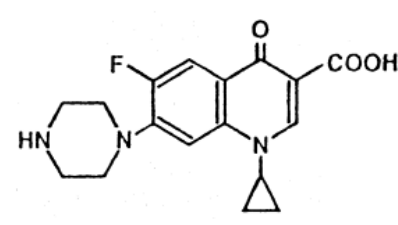
このように、全く同一成分、あるいは構造が非常に類似しているフルオロキノロン系抗菌性物質が動物用及びヒト用に使用されている場合がある。しかし、フルオロキノロン系抗菌性物質は、成分が異なったとしても構造や作用機序は基本的に類似していることから、成分によって交差耐性の程度が若干異なる可能性はあるものの、同系統内で相互に交差耐性を示すと考えられる。

また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(2006年4月13日 食品安全委員会決定。以下、「抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)(追加資料2)において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「I : きわめて高度に重要」とランク付けされている。

表 16-1 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質 (OFLX 及び LVFX) の概要

一般名	オフロキサシン (OFLX)	レボフロキサシン (LVFX)
構造式		
分子式	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄
概要	動物用及びヒト用として使用	オフロキサシンの光学異性体
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト 等
用法・用量	成人に対して、OFLX として 1 日 300 ~ 600 mg を 2~3 回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。	成人に対して、LVFX として 1 回 100 mg を 1 日 2~3 回経口投与する。感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例には LVFX として 1 回 200 mg 1 日 3 回経口投与する。

1 表 16-2 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX 及び CPFX) の概要

一般名	ノルフロキサシン (NFLX)	シプロフロキサシン (CPFX)
構造式		
分子式	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃
概要	動物用及びヒト用として使用	エンロフロキサシンの代謝物
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽 等	感染性腸炎 等
用法・用量	NFLX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。	CPFX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。

2

3 **5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の耐性機序**
 4 **及び遺伝学的情報**

5 フルオロキノロン系抗菌性物質の耐性機序については、大腸菌 K-12 株や緑膿菌 PAO
 6 株等におけるフルオロキノロン耐性変異株の解析から、標的酵素の変異や膜透過性の変
 7 化（薬剤の取込み低下、薬剤の排出亢進）が明らかにされている。また、近年、プラス
 8 ミド上に存在する伝達性のキノロン耐性遺伝子が報告されており、DNA 複製の阻害や
 9 薬剤の排出機能に関与していると考えられている。

10 **(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) の変異によるキノロン耐**
 11 **性 (FQ 資料 29)**

12 ①DNA ジャイレースの変異による耐性

13 大腸菌 K-12 株のキノロン耐性遺伝子 (*nfxA*, *norA*, *nalA*) は、DNA ジャイレ
 14 レースのサブユニット A をコードする *gyrA* 遺伝子上に変異が起きたもので、DNA
 15 複製の阻害時に、サブユニット A、DNA、キノロン系抗菌性物質の 3 者が相互作用
 16 を示す部位であると考えられている。なお、キノロン耐性変異株の DNA ジャイレ
 17 レースは、キノロン系抗菌性物質の阻害を数十倍から数百倍受けにくくなっていたと
 18 の報告がある。

19 大腸菌以外のブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌、結核菌、淋菌などでもキノロン耐
 20 性遺伝子の変異部位が明らかにされており、大腸菌のものと極めて類似していると
 21 報告されている。

22 ②トポイソメラーゼIVの変異による耐性

23 黄色ブドウ球菌のキノロン耐性は、大腸菌や緑膿菌の場合と異なり、最初にトポ
 24 イソメラーゼIVの ParC タンパク質をコードする *parC* (*griA*) 遺伝子に変異した後
 25 に、DNA ジャイレースの変異が高頻度に起こることが報告されている。

26 高度耐性化したブドウ球菌の遺伝子解析によると、第 1 段階で *parC* (*griA*) 遺

1 伝子に変異が起こり、第2段階で *gyrA* 遺伝子、第3段階で再び *parC* (*griA*) 遺
2 伝子、第4段階で *gyrA* 遺伝子に点変異が認められ、これら遺伝子の2サイクルに
3 及ぶ標的酵素の変異が、キノロン耐性の高度化に関与していると報告されている。

4 ③標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報 (FQ資料31、32)

5 標的酵素の変異によるキノロン耐性は、大腸菌及びサルモネラでは、主に DNA
6 ジャイレース及びトポイソメラーゼIVの変異であり、トポイソメラーゼIVが存在し
7 ないと考えられているカンピロバクターでは、DNA ジャイレースの変異であると
8 考えられている。

9
10 (2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性 (FQ資料29)

11 ①薬剤の取り込み低下による耐性

12 大腸菌 K-12 株における NFLX 及び CPFY 耐性変異株の解析から、菌体内に物質
13 を取込むための透過孔であるポーリンを形成する外膜タンパク質 OmpF の減少や
14 リポ多糖体の変異が、これらの変異株におけるキノロン系抗菌性物質の外膜透過性
15 を低下させ、キノロン耐性に関与することが報告されている。

16 ②薬剤の排出亢進による耐性

17 緑膿菌 PAO 株における NFLX 耐性変異株の解析から、これらの変異株における
18 キノロン耐性は NFLX の外膜透過性の低下によるものではなく、NFLX の菌体外
19 への排出機能の亢進によることが明らかにされている。

20
21 (3) 伝達性キノロン耐性遺伝子 (FQ資料29)

22 標的酵素の変異及び膜透過性の変化に関連するキノロン耐性遺伝子はいずれも染色
23 体上に存在しており、薬剤耐性遺伝子が菌から菌へ伝播することはないと考えられて
24 きた。しかし、最近、プラスミド上に存在し、キノロン耐性に関与する伝達性のキノ
25 ロン耐性遺伝子 (*qnr*、*aac(6′)-Ib-cr*、*qepA*) がヒト臨床分野において報告されてい
26 る。

27 *qnr* 遺伝子がコードする Qnr タンパク質は、DNA ジャイレース、DNA、キノロン
28 系抗菌性物質における3者の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発
29 現しているものと考えられている。(FQ資料29、追加資料3)

30 また、*qnr* 遺伝子と同じプラスミド上に存在する *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子 (アミノグリ
31 コシド系抗菌性物質耐性に関与するアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼ
32 をコードする遺伝子 *aac(6′)-Ib* の変異遺伝子) がコードするアミノグリコシドアセチ
33 ルトランスフェラーゼは、フルオロキノロン系抗菌性物質の中でも特異的に CPFY 及
34 び NFLX を N-アセチル化することにより、薬剤耐性を発現すると考えられている。

35 (追加資料4)

36 このほか、*qepA* 遺伝子が国内のヒト臨床例から分離されたフルオロキノロン耐性
37 大腸菌で報告されており、*qepA* 遺伝子がコードする QepA タンパク質はフルオロキ
38 ノロン系抗菌性物質の排出機能に関与しているものと考えられている。(追加資料5)

39
40 6. ハザードの特定に係る検討

41 (1) 感染症病原菌について

1 ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患
 2 者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）
 3 に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症
 4 （食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、
 5 フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を
 6 抽出し、その概要や発生状況等を表17-1～2にまとめた（FQ資料27、28）。なお、
 7 カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として
 8 推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係
 9 る検討対象とした。

10 これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況等から国内の牛及び豚由来の畜産
 11 食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、腸管出血性大腸菌症、サルモネ
 12 ラ感染症（チフス菌（*S. Typhi*）及びパラチフス菌（*S. Paratyphi A*）を除く。）及
 13 びカンピロバクター感染症であると考えられた。

14 また、「抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会、日本化学療法学会編集）」に
 15 よると、腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌は、フルオロキノロン系抗菌性物質が
 16 ヒト医療分野で対象としている腸管感染症の病原菌とされている。このほかに、フル
 17 オロキノロン系抗菌性物質は、原因菌が特定されていない段階での腸管感染症の治療
 18 薬としても使用されており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている場合
 19 があるものと考えられる。（追加資料40）

20
21 **表 17-1 ハザードの特定に係る検討表**

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
1類	ペスト	<i>Yersinia pestis</i>	2002	0	アミノ配糖体 (ストレプト マイシン、ゲ ンタマイシ ン)、テトラ サイクリン 系、クロラム フェニコール	本症の主な伝播ルートはノミや エアロゾル、感染したヒト又は感 染動物(げっ歯類)との直接的な 接触によるもので、家畜が媒介す る例は開発途上国においても非 常に稀である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			合計	0		
3類	細菌性赤痢	<i>Shigella dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. sonnei</i>	2002	699	ホスホマイシ ン	本症の主な感染源はヒトで、患者 や保菌者の糞便、それらに汚染さ れた手指、食品、水、ハエ、器物 を介して直接あるいは水系によ り間接的に感染する。
			2003	473		
			2004	604		
			2005	553		
			2006	490		
			合計	2,819		
3類	腸チフス	<i>S. Typhi</i>	2002	62	第3世代セフ テム系	本症の起因菌は宿主特異性があ り、感染源はヒトに限られ、ヒト の糞便で汚染された食物や水が 本症を媒介する。
			2003	63		
			2004	67		
			2005	50		
			2006	72		
			合計	314		
3類	パラチフス	<i>S. Paratyphi A</i>	2002	35	第3世代セフ テム系	本症の起因菌は宿主特異性があ り、感染源はヒトに限られ、ヒト の糞便で汚染された食物や水が
			2003	44		
			2004	91		
			2005	20		
			合計	190		

			2006	26		本症を媒介する。
			合計	216		
3類	コレラ	<i>Vibrio cholerae</i> O1 及び O139 の うちコレラ毒 素産生性菌	2002	51	テトラサイク リン系、エリ スロマイシ ン、トリメト プリム・スル ファメトキサ ゾール合剤	本症は代表的な経口感染症の1 つであるが、最近の日本では輸入 感染症として発見されることが 多い。起因菌で汚染された水や食 物を摂取することによって感染 するが、日本での報告例は少な く、輸入魚介類等の汚染が原因で あると考えられる。
			2003	24		
			2004	86		
			2005	56		
			2006	45		
			合計	262		
3類	腸管出血性 大腸菌症	Enterohemor rhagic <i>E.coli</i>	2002	3,183	ホスホマイシ ン、カナマイ シン	本症はベロ毒素産生性の腸管出 血性大腸菌で汚染された食物な どの経口摂取、すなわち汚染畜水 産食品、生肉又は加熱不十分な食 肉からの腸管感染が主体である。 本症はヒトからヒトへの二次感 染も問題となり、重症かつ公衆衛 生上問題となりうる感染症であ ると考えられる。
			2003	2,999		
			2004	3,764		
			2005	3,589		
			2006	3,922		
			合計	17,457		
4類	レジオネラ 症	<i>Legionella pneumophila</i>	2002	167	エリスロマイ シン、リファ ンピシン	本症の起因菌は、土壌細菌として 環境等に常在している。近年、冷 却塔、給湯系、渦流浴などの水系 の人工環境にアメーバを宿主と して増殖し、エアロゾルの発生す る可能性のある温水より空気感 染する機会が増加した。
			2003	146		
			2004	161		
			2005	281		
			2006	518		
			合計	1,273		
4類	ブルセラ症	<i>Brucella abortus、 B.suis、 B.neotomae、 B.ovis、 B.canis、 B.maris</i>	2002	1	テトラサイク リン系、リフ アンピシン、 アミノグリコ シド系、トリ モキサゾール	本症は感染動物の乳や乳製品の 摂取、感染動物（牛、羊、山羊、 豚等）やその死体等との接触によ って感染するため、食料のみなら ず、共同生活者として動物への依 存度が強い国や地域において重 要である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	2		
			2006	5		
			合計	8		
4類	炭疽	<i>B. anthracis</i>	2002	0	ペニシリン G	本症は世界の多くの地域で見ら れるが、開発途上国や獣医衛生が 遅れている国に集中している。ヒ ト及び動物における炭疽の自然 感染は、偶発的に摂取（あるいは 接触）した芽胞が原因であり、起 因菌が個体から個体へ直接伝播 されることはほとんどない。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			合計	0		
5類	性器クラミ ジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2002	43,766	テトラサイク リン系、マク ロライド系	本症は日本で最も多い性感染症 であるが、主に成人では性行為、 新生児では産道感染による。
			2003	41,945		
			2004	38,155		
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			合計	191,035		
5類	ペニシリン耐 性肺炎球菌 感染症	ペニシリン耐 性 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2002	6,132	カルバペネ ム、ペニシリ ンの大量投 与、重症例に はカルバペネ ム及びグリコ	本症は呼吸器感染症の中でもペ ニシリンに耐性を獲得した肺炎 球菌（常在細菌）による。
			2003	6,447		
			2004	6,692		
			2005	6,233		
			2006	5,294		
			合計	30,798		

					ペプチドな どの併用
--	--	--	--	--	---------------

1 ※「感染症発生動向調査」における報告数

2

3

表 17-2 ハザードの特定に係る検討表

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
—	サルモネラ 感染症	<i>S. enterica</i>	2002	5,833	ホスホマイシ ン、アンピシ リン	本症は日本の代表的な食中毒の 原因となるサルモネラによるも ので、起因菌はフルオロキノロン 系抗菌性物質の対象動物である 家畜（特に鶏）の腸内常在菌であ る。
			2003	6,517		
			2004	3,788		
			2005	3,700		
			2006	2,053		
合計	21,891					
—	NAG ビブ リオ感染症	<i>V. cholerae</i> (non agglutinable vibrios)	2002	30	テトラサイク リン系	本症はコレラ（第3類感染症）の 起因菌である <i>V. cholerae</i> の毒素 産生型以外によるもので、本菌で 汚染された水や魚介類を摂取す ることによって感染する。
			2003	2		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
合計	32					
—	エルシニア 感染症	<i>Y. pseudotuberc ulosis, Y. enterocolitica</i>	2002	8	アミノグリコ シド系、ドキ シサイクリン	本症の起因菌は腸内細菌科に属 しており、主に野生動物の糞便と ともに排出された菌を直接又は 飲食物を介して経口摂取するこ とで発症する。
			2003	0		
			2004	40		
			2005	0		
			2006	0		
合計	48					
—	エロモナ ス・ハイド ロフィラ/ ソブリア感 染症	<i>Aeromonas hydrophila, A. sobria</i> (HG1、 HG2、HG3、 HG7、HG8、 HG10)	2002 ～ 2006	—	ホスホマイシ ン	本症の起因菌は淡水域の常在菌 で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開 発途上国の河川、湖沼、その周辺 土壌、魚介類等に広く分布して おり、本菌で汚染された水や魚介 類等を摂取することによって感 染する（調理感染を含む）。
—	腸炎ビブ リオ感染症	<i>V. parahaemoly ticus</i>	2002	2,714	ホスホマイシ ン	本症は感染性胃腸炎（第5類感 染症）の起因菌の1つである腸 炎ビブリオによるもので、原因 となる畜水産食品として判明し ているもののほとんどが魚介類 及びその加工品、さらに加熱加 工したものの汚染した水や器具 による二次汚染である。
			2003	1,342		
			2004	2,773		
			2005	2,301		
			2006	1,236		
合計	10,366					
—	プレシオモ ナス・シゲ ロイデス感 染症	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2002 ～ 2006	—	セファロスポ リン系、ナリ ジクス酸	本症の起因菌は淡水域の常在菌 で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開 発途上国の河川、湖沼、そこに 生息する魚介類等に広く分布 しており、本菌で汚染された水、 魚介類及びその加工品を摂取 することによって感染する。
—	カンピロバ	<i>Campylobact er</i>	2002	2,152	第一選択薬：	本症は日本の代表的な食中毒の
			2003	2,642		

クター感染症	2004	2,485	マクロライド系（エリスロマイシン等） ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない	原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。
	2005	3,439		
	2006	2,297		
	合計	13,015		

※「食中毒統計（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

(2) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌などのヒトの日和見感染菌についても、動物にフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、フルオロキノロン耐性菌が選択される可能性が考えられる。

フルオロキノロン耐性を獲得した日和見感染菌の悪影響としては、静脈留置針確保の患者や術後患者、免疫機能が低下した患者等の易感染者から易感染者への食品を介さない院内感染などは考えられるが、一般に、それらの日和見感染菌の病原性は弱く、健康なヒトにおいては、食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。

しかし、ある抗菌性物質に耐性を獲得した腸球菌による院内感染の事例や、家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得した腸内細菌が分離される等の報告もあることから、今後も大腸菌や腸球菌などの日和見感染菌についても、薬剤耐性に係るモニタリング調査を継続し、フルオロキノロン耐性に関する知見を踏まえ、必要に応じてハザードとして特定する必要性について再検討する必要があると考えられる。

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対する評価対象動物用医薬品の使用により薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

牛及び豚の腸内細菌叢には、牛及び豚における下痢症の主な原因菌とはならないものの、ヒトの健康を害する O157 などの腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクターが常在している。したがって、牛及び豚の呼吸器感染症及び消化管感染症（大腸菌症）の治療のためにフルオロキノロン系抗菌性物質を投与した場合、フルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態等を考慮すると、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクターにフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が生じる可能性があると考えられる。

したがって、ヒトの医療分野において、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性がある感染症であり、かつフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が推奨されている腸管感染症は、腸管出血性大腸菌症及びサルモネラ感染症（主に胃腸炎の原因菌となるサルモネラ属菌によるもので、チフス性疾患の原因菌であるチフス菌及びパラチフス菌を除く。）であると考えられる。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないが、感染性腸炎

1 の初診時に、原因菌が特定されていない段階で投薬される場合があることから、カン
 2 ピロバクターがフルオロキノロン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を
 3 及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。

4 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキ
 5 ノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌、
 6 サルモネラ（チフス菌及びパラチフス菌を除くサルモネラ属菌。以下、同じ。）及び
 7 カンピロバクターを特定した。

11 IV. 発生評価に関する知見

12 発生評価では、評価指針の第2章第2「1 発生評価」に基づき、評価対象動物用医薬
 13 品が牛及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。
 14 また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛及び豚に使用した時点から、当該家
 15 畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場を出るまでとする。

17 1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

18 (1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

19 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（ERFX、OBFX、DFLX、NFLX）の市販前
 20 後における薬剤感受性が調査されている（表18～21）。（追加資料41、42、43、44）

22 表18 ERFX製剤の市販前後における牛由来菌株の薬剤感受性—(MIC)—

菌種	調査時期 (菌株数)	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性株数 (%)
<i>E. coli</i>	市販前 (208)	0.006~1.56	0.049	0.78	0 (0.0)
	市販前 (61)	0.025~>1.56	0.05	0.8	2 (3.3)
	市販前 (27)	≤0.04~1.56	0.09	0.78	0 (0.0)
	市販前 (81)	0.05~25	0.1	0.78	6 (7.4)
	市販前 (42)	≤0.025~1.56	≤0.025	0.39	0 (0.0)
	市販前 (20)	0.05~0.2	0.05	0.2	0 (0.0)
	市販前 (111)	≤0.025~3.13	≤0.025	0.39	0 (0.0)
	市販前 (88)	≤0.1~3.13	0.39	3.13	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.025~6.25	0.025	3.13	1 (5.0)
	市販後 (30)	0.025~12.5	0.05	0.78	1 (3.3)
	市販後 (25)	0.025~>50	0.05	25	4 (16.0)
	市販後 (25)	≤0.0125~>50	0.025	25	4 (16.0)
	市販後 (20)	≤0.0125~3.13	0.05	0.05	0 (0.0)
	市販後 (24)	≤0.0125~12.5	0.025	1.56	2 (8.3)
	市販後 (61)	≤0.0125~50	0.025	3.13	4 (6.6)
	市販後 (47)	≤0.0125~25	0.025	0.39	4 (8.5)
市販後 (24)	0.025~0.78	0.025	0.2	0 (0.0)	

<i>P. multocida</i>	市販前 (24)	≦0.04~3.12	0.09	0.78	0 (0.0)
	市販前 (17)	≦0.0125~0.025	≦0.0125	0.025	0 (0.0)
	市販前 (48)	≦0.0125~0.05	≦0.025	≦0.025	0 (0.0)
	市販前 (15)	0.05~0.2	0.2	0.2	0 (0.0)
	市販前 (20)	≦0.0125	≦0.025	≦0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	≦0.0125~0.1	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	≦0.0125~0.05	0.025	0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	≦0.0125~0.2	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	≦0.0125~0.1	0.05	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	≦0.0125~0.1	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (38)	≦0.0125~0.05	≦0.0125	0.05	0 (0.0)
	市販後 (10)	≦0.0125~0.2	0.1	0.2	0 (0.0)
	市販後 (20)	≦0.0125~0.39	0.05	0.2	0 (0.0)

- 1 ※単位：μg/mL
2 ※耐性株は 6.25 μg/mL 以上の MIC を示した場合とした。
3 ※*E. coli* の菌株は、市販前については 1984~1990 年、市販後については 1992~1997
4 年に全国各地で分離した。
5 ※*P. multocida* の菌株は、市販前については 1986~1990 年、市販後については 1992
6 ~1997 年に全国各地で分離した。
7

8 表 19 OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	OBFX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	≦0.0125~0.05	≦0.0125~0.05
		市販後	≦0.0125~0.2	≦0.0125~0.2
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.025
		市販後	≦0.0125	≦0.0125
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.05	0.05
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前	≦0.0125~0.05	≦0.0125~0.025
		市販後	≦0.0125~0.2	≦0.0125~0.1
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.0125
		市販後	0.025	≦0.0125
	MIC ₉₀	市販前	0.025	0.025
		市販後	0.05	0.025
<i>M. hyopneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	0.1~0.2	0.05~0.2
		市販後	0.025~0.39	0.0125~0.39
	MIC ₅₀	市販前	0.1	0.05
		市販後	0.1	0.05
	MIC ₉₀	市販前	0.2	0.1
		市販後	0.2	0.1
<i>E. coli</i>	MIC 範囲	市販前	0.05~1.56	—
		市販後	0.025~3.13	—

	MIC ₅₀	市販前	0.1	—
		市販後	0.1	—
	MIC ₉₀	市販前	1.56	—
		市販後	0.2	—

※単位：μg/mL

※OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前（1970～1989年分離151株）と市販後（1994～1999年分離389株）において出荷豚又は罹患豚から分離

表 20 DFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	DFLX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	0.025～0.39	0.025～0.2
		市販後	0.025～1.56	≤0.006～0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.05	0.025
		市販後	0.05	0.025
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.39	0.2
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前	0.013～0.05	≤0.006～0.025
		市販後	≤0.006～0.78	≤0.006～0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.013
		市販後	0.013	0.013
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.013
		市販後	0.05	0.05

※単位：μg/mL

※DFLX 製剤の市販前（1992～1994年分離80株）と市販後（1996～2001年分離127株）において罹患豚から分離

表 21 NFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期(菌株数)	NFLX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前 (26)	0.05～0.39
		市販後 (75)	<0.06～2
	MIC ₅₀	市販前 (26)	0.1
		市販後 (75)	<0.06
	MIC ₉₀	市販前 (26)	0.2
		市販後 (75)	0.12
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前 (18)	0.2～0.78
		市販後 (54)	<0.06～4
	MIC ₅₀	市販前 (18)	0.39
		市販後 (54)	<0.06
	MIC ₉₀	市販前 (18)	0.78
		市販後 (54)	<0.06
<i>E. coli</i>	MIC 範囲	市販前 (15)	0.05～0.39
		市販後 (481)	<0.06～>128

	MIC ₅₀	市販前 (15)	0.2
		市販後 (481)	<0.06
	MIC ₉₀	市販前 (15)	0.2
		市販後 (481)	<0.06

※単位：μg/mL

※「市販前」は承認申請時の感受性調査によるデータ、「市販後」は再審査申請時の使用農場における感受性調査によるデータ

(2) JVARМにおける家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARМにおける健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を4ブロックにわけて1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制（1999年：全国、2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）で様々な抗菌性物質の感受性を調査している。ERFXに対する各菌種のMIC分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表22～24）。（FQ資料21'）

①一般大腸菌

調査家畜全体（牛、豚及び鶏由来）のMIC分布域には大きな変動が見られず、1999～2007年において感受性に大きな変化はないものと考えられた。また、耐性率は牛由来で0.0～1.5%、豚由来で0.0～4.1%の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた（表22）。

表22 一般大腸菌におけるERFX耐性の状況

		1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
牛、豚 及び 鶏 由来 合計	調査菌株数 (株)	1,018	620	580	532	475	511	518	500	450
	耐性率(%)	3.0	3.4	2.1	2.3	1.9	2.3	3.7	2.8	2.4
	MIC最小 値(μg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC最高 値(μg/mL)	50	≥25	16	16	32	≥32	≥32	≥64	≥32
	ブレイクポ イント (μg/mL)	3.13	3.13	4	4	4	2	2	2	2
牛 由来	調査菌株数 (株)	356	173	169	181	133	124	138	149	130
	耐性率(%)	0.3	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.5
豚 由来	調査菌株数 (株)	358	158	152	140	121	136	152	126	106
	耐性率(%)	0.0	0.6	0.0	3.6	4.1	2.9	1.3	0.8	0.0

②サルモネラ

調査菌株の多くは鶏由来であるが、調査家畜全体（牛、豚及び鶏由来）のMIC分布域には大きな変動が見られず（≤0.125～0.5 μg/mL）、フルオロキノロン系抗菌性物質は感受性を維持していると考えられた（表23）。

1
2

表 23 サルモネラにおける ERFX 耐性の状況

		1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
牛、豚 及び 鶏由 来 合計	調査菌株数 (株)	124	91	22	50	20	35	41	64	39
	MIC 最小 値 (µg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最高 値 (µg/mL)	0.39	0.78	0.5	0.5	1.0	0.25	0.25	0.25	0.50
	MIC ₉₀ (µg/mL)	0.39	0.20	≤0.06	0.25	1.0	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125

3
4
5
6
7
8
9
10
11

③カンピロバクター

牛からは主に *C. jejuni* が、豚からは主に *C. coli* がそれぞれ分離された。

牛由来 *C. jejuni* の耐性率は、2006年の0%を除き 8.8~27.3%の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた。豚由来 *C. coli* の耐性率は、21.3~56.3%の範囲で変動しており、1999年の21.3%との比較では、2007年の56.3%のデータ間のみ統計学的に有意な差が認められた。(表 24)。

表 24 カンピロバクターにおける ERFX 耐性の状況

		1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
牛、豚 及び 鶏 由来 合計	調査菌株数 (株)	159	281	218	168	247	215	158	82	216
	耐性率(%)	16.4	14.2	21.1	17.9	23.9	17.2	20.9	34.1	38.0
	MIC 最小 値 (µg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	<0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最高 値 (µg/mL)	12.5	25	32	32	64	8	16	8	64
	ブレイクポ イント (µg/mL)	1.56	1.56	2	2	2	2	2	2	2
牛 由来 <i>C.</i> <i>jejuni</i>	調査菌株数 (株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22
	耐性率(%)	8.8	16.3	25.0	15.4	17.6	16.2	25.0	0.0	27.3
牛 由来 <i>C.</i> <i>coli</i>	調査菌株数 (株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5
	耐性率(%)	-	33.3	80.0	0.0	50.0	-	-	-	60.0
豚 由来 <i>C.</i> <i>jejuni</i>	調査菌株数 (株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0
	耐性率(%)	33.3	0.0	-	100.0	-	-	100.0	-	-
豚 由来 <i>C.</i> <i>coli</i>	調査菌株数 (株)	47	98	68	37	86	72	49	28	64
	耐性率(%)	21.3	24.5	23.5	27.0	34.9	26.4	30.6	35.7	56.3

12
13

1 (3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬
2 剤耐性の状況

3 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離し
4 た菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義
5 務づけられている (表 25~27)。(追加資料 9)

6 ①大腸菌

7 ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに検出されており、耐性率は 0.0~
8 6.4%の範囲で、JVARM の調査結果とほぼ同等であった。他のフルオロキノロン系
9 抗菌性物質 (OBFX、DFLX、DNFX、NFLX) においても、感受性が低下してい
10 ると考えられる菌株が検出された (表 25-1~2)。

11 表 25-1 フルオロキノロン系抗菌性物質 (ERFX、DFLX、NFLX) を使用した家畜又
12 は農場における *E. coli* の薬剤感受性—(MIC)—
13

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 年	2005 年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51
			検体数	25	51
			菌株数	49	86
			MIC 範囲	≦0.06~1	≦0.06~1
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.25
			耐性率(%)	0	1.2
ERFX	牛	注射	農場数	56	64
			検体数	56	64
			菌株数	112	109
			MIC 範囲	≦0.06~128	≦0.06~128
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.5
			耐性率(%)	3.6	6.4
ERFX	豚	注射	農場数	29	48
			検体数	34	48
			菌株数	67	83
			MIC 範囲	≦0.06	≦0.06~64
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.25
			耐性率(%)	0	2.4
DFLX	豚	飲水	農場数	2	2
			検体数	60	65
			菌株数	116	112
			MIC 範囲	≦0.06~>128	0.125~>128
			MIC ₅₀	4	4
			MIC ₉₀	>128	>128
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10
			検体数	674	152
			菌株数	481	69
			MIC 範囲	—	<0.06~64

		MIC ₅₀	<0.06	<0.06
		MIC ₉₀	—	16

※単位：μg/mL

表 25-2 フルオロキノロン系抗菌性物質（OBFX、DNFX）を使用した家畜又は農場における *E. coli* の薬剤感受性—(MIC)—

成分名	畜種	投与経路	項目	2004年	2006年
OBFX	牛	注射	農場数	1	4
			検体数	10	50
			菌株数	20	84
			MIC 範囲	≤0.06~0.125	≤0.06~128
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	0.125	0.125
OBFX	豚	注射	農場数	—	6
			検体数	—	60
			菌株数	—	53
			MIC 範囲	—	≤0.06~128
			MIC ₅₀	—	0.125
			MIC ₉₀	—	32
DNFX	牛	注射	農場数	6	6
			検体数	47	40
			菌株数	94	78
			MIC 範囲	≤0.063~>128	≤0.063~>128
			MIC ₅₀	≤0.063	≤0.063
			MIC ₉₀	64	32
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	84	66
			MIC 範囲	≤0.063~128	≤0.063~32
			MIC ₅₀	≤0.063	≤0.063
			MIC ₉₀	64	16

※単位：μg/mL

②サルモネラ

薬剤感受性調査のための分離菌株数（豚由来のみ）が非常に少なかったが、分離された8菌株については、MIC 分布域から、フルオロキノロン系抗菌性物質（DNFX、NFLX）に対する感受性は維持されていると考えられた（表 26-1~2）。

表 26-1 フルオロキノロン系抗菌性物質（DNFX）を使用した家畜又は農場における *Salmonella sp.* の薬剤感受性—(MIC)—

成分名	畜種	投与経路	項目	2004年	2006年
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	2	—
			MIC 範囲	≤0.063	—

		MIC ₅₀	—	—
		MIC ₉₀	≤0.063	—

※単位：μg/mL

表 26-2 フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX) を使用した家畜又は農場における *Salmonella sp.* の薬剤感受性—(MIC)—

成分名	畜種	投与経路	項目	2003年	2005年
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10
			検体数	674	152
			菌株数	6	—
			MIC 範囲	<0.06~1	—
			MIC ₅₀	<0.06	—
			MIC ₉₀	1	—

※単位：μg/mL

③カンピロバクター

薬剤感受性調査のための分離菌株数が少ない場合が多かったが、ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに発生しており、耐性率は概ね数十%であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質 (OBFX、DNFX、NFLX) においても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された (表 27-1~2)。

表 27-1 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における *Campylobacter sp.* の薬剤感受性—(MIC)—

成分名	畜種	投与経路	項目	2003年	2005年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51
			検体数	25	51
			菌株数	10	4
			MIC 範囲	≤0.06~2	≤0.06~8
			MIC ₅₀	0.5	≤0.06
			MIC ₉₀	2	8
			耐性率	20	50
ERFX	牛	注射	農場数	56	64
			検体数	56	64
			菌株数	24	10
			MIC 範囲	≤0.06~16	≤0.06~8
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	16	4
			耐性率	25	30
ERFX	豚	注射	農場数	29	48
			検体数	34	48
			菌株数	26	7
			MIC 範囲	≤0.06	≤0.06~2
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	≤0.06	2

			耐性率	—	—
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10
			検体数	674	152
			菌株数	452	67
			MIC 範囲	<0.06~128	0.12~64
			MIC ₅₀	8	4
			MIC ₉₀	32	16

※単位：μg/mL

表 27-2 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における *Campylobacter sp.* の薬剤感受性 (MIC)

成分名	畜種	投与経路	項目	2004 年	2006 年
OBFX	豚	注射	農場数	—	6
			検体数	—	60
			菌株数	—	57
			MIC 範囲	—	≤0.06~32
			MIC ₅₀	—	0.25
			MIC ₉₀	—	16
DNFX	牛	注射	農場数	6	6
			検体数	47	40
			菌株数	8	2
			MIC 範囲	0.5~16	32
			MIC ₅₀	4	—
			MIC ₉₀	16	32
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	8	10
			MIC 範囲	2~16	1~128
			MIC ₅₀	2	64
			MIC ₉₀	16	128

※単位：μg/mL

(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

2001~2004 年に国内の病性鑑定材料から分離した牛由来 57 菌株、豚由来 118 菌株の計 175 菌株の大腸菌における調査では、ERFX に対する耐性率は、牛由来菌株で 10.3%、豚由来菌株で 11.9%であったと報告されている。(FQ 資料 30)

2002~2005 年に国内で分離された *S. Typhimurium* の牛臨床由来 104 菌株及び豚臨床由来 48 菌株の調査において、高度な ERFX 耐性 (MIC 16 μg/mL) が牛由来の 1 株で報告されている。(追加資料 10) また、国内で分離された多剤耐性サルモネラ系統の調査においても、牛由来 1 株 (2001 年) がフルオロキノロン耐性 (CPFEX の MIC 24 μg/mL、NFLX の MIC 32 μg/mL) を示したと報告されている。(追加資料 11)

また、OBFX 製剤について、投与前後における大腸菌及び腸球菌の薬剤感受性の変化が調査されている (表 28~30)。(追加資料 42)

表 28 OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性 (MIC) ①

菌種	調査時期	OBFX	ERFX
大腸菌	投与前	0.05~0.78	0.0125~0.2
	最終投与 6 日後	0.05~3.13	0.0125~0.78

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

※調査菌株数は各区 15 菌株

表 29 OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性 (MIC) ②

菌種	調査時期	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	投与前	0.025~0.2	0.1	0.2
	投与期間中	0.05~6.25	0.2	3.13
	最終投与 1 日後	0.025~>100	0.78	50
	最終投与 7 日後	0.025~0.39	0.1	0.39
	最終投与 14 日後	0.1~1.56	0.1	0.78

※単位：μg/mL

※投与方法：5mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

※調査菌株数は各区 32 菌株

表 30 OBFX 製剤の投与前後における豚房床面由来菌株の薬剤感受性 (MIC)

菌種	投与量	調査時期	OBFX	ERFX
<i>E. coli</i>	—	投与前	0.025~0.39	0.0125~0.39
		最終投与 5 日後	0.05~0.1	0.025~0.1
	5mg/kg 体重	最終投与 1 ヶ月後	0.025~0.1	0.0125~0.05
		最終投与 5 日後	0.025~0.2	0.025~0.2
		最終投与 1 ヶ月後	0.025~0.1	0.0125~0.05

※単位：μg/mL

※投与方法：3 日間飲水投与

※*E. coli* の調査菌株数は、投与前：15 菌株、最終投与 5 日後：4~5 菌株、最終投与 1 ヶ月後：6 菌株

2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFYX に対する *E. coli* の耐性菌出現頻度は $<1.0 \times 10^{-9} \sim 2.7 \times 10^{-8}$ であった。*in vitro* における *E. coli* の耐性獲得 (増量継代法) が、OFLX、CPFYX 及び NFLX について試験されており、7 代の継代培養後、MIC が 2~8 倍に上昇したと報告されている。(FQ 資料 33)

また、MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFYX に対する *E. coli* の耐性菌出現頻度は $<2.2 \sim 5.2 \times 10^{-9}$ と低く、その濃度で選択された耐性菌の MIC も、選択濃度の 2~4 倍であったという報告もある。(FQ 資料 22)

1 *in vitro*における OBFX に対する自然耐性菌の出現頻度が、*S. aureus* や *E. coli*
2 等 6 菌種において調査されており、ほとんどの菌種で 10^{-9} 以下と低頻度であった。ま
3 た、健康豚由来の *E. coli*、*E. faecalis*等を用いた *in vitro* 耐性獲得試験を実施した
4 ところ、各菌株を 20 代継代した株において、MIC の上昇は 2 倍以下であった。(追
5 加資料 42)

7 (2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響

8 キノロン耐性遺伝子は互いに相加・相乗効果を持ち、DNA ジャイレースやトポイ
9 ソメラーゼIVの変異の程度に応じて耐性度が上昇したり、他の耐性遺伝子を獲得する
10 ことにより、さらに耐性度が上昇することが知られている。

11 また、プラスミド上に存在する *qnr* 遺伝子、*aac(6')-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA* 遺伝子
12 は、MIC の上昇に対する作用は低いものの、フルオロキノロン系抗菌性物質の存在下
13 において、フルオロキノロン耐性を持つ突然変異体の選択を促進する効果があると報
14 告されている。(FQ 資料 34、追加資料 3)

15 ①大腸菌における *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子が MIC に与える影響

16 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子の変異程度により、フルオロキノロン系抗菌性物質
17 (NFLX、CPFX 等 6 種類) の MIC がどのように上昇するかが調査されている。
18 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC ($0.01\sim 0.06\ \mu\text{g}/\text{mL}$) と比較
19 すると、*gyrA* 遺伝子 (1 カ所の変異) により約 10 倍、*gyrA* 遺伝子 (1 カ所の変異)
20 に *parC* 遺伝子 (1~2 カ所の変異) が加わると約 10~100 倍、*gyrA* 遺伝子及
21 び *parC* 遺伝子 (それぞれ 2 カ所変異) により約 1,000~10,000 倍に、MIC が上昇
22 すると報告されている。(追加資料 6)

23 ②大腸菌におけるプラスミド上の *qnr* 遺伝子及び *aac(6')-Ib-cr* 遺伝子が MIC に与える影響

24 *qnr* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質に対する MIC₉₀
25 (CPFX : $0.008\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、LVFX : $0.015\ \mu\text{g}/\text{mL}$) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、
26 CPFX 及び LVFX ではともに約 30 倍 (調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全
27 体では約 16~125 倍) に上昇すると報告されている。(追加資料 3)

28 同様に、*aac(6')-Ib-cr* 遺伝子を持たない系統が、この遺伝子を持つことにより、
29 CPFX 及び NFLX の MIC が約 3~4 倍に上昇することが報告されている。(追加資
30 料 3)

31 これらの耐性遺伝子は相加的な効果があり、耐性遺伝子を持たない系統 (CPFX
32 の MIC : $0.008\ \mu\text{g}/\text{mL}$) が *qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFX の MIC は 0.125
33 $\sim 0.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇し、さらに *qnr* 遺伝子及び *aac(6')-Ib-cr* 遺伝子の両方を持つと、
34 CPFX の MIC は $1.0\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇することが報告されている。(追加資料 4)

35 ③大腸菌におけるプラスミド上の *qepA* 遺伝子が MIC に与える影響

36 *qepA* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質に対する MIC
37 (ERFX 及び NFLX : $0.03\ \mu\text{g}/\text{mL}$) は、*qepA* 遺伝子を持つことにより、約 1~32
38 倍に上昇すると報告されている。(追加資料 7)

39 以上のように、フルオロキノロン系抗菌性物質の継続した使用により、ある耐性遺
40
41

1 伝子を保有した細菌が、さらに他の耐性遺伝子を保有することで、その MIC がさら
2 に上昇し、結果として、ハザードが選択される可能性が高くなると考えられる。

4 (3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能 5 性

6 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子がプラスミドにより伝達される可能性は低いと考えら
7 れているが、最近、染色体上で変異した *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子が高頻度伝達
8 性プラスミドの共存下で伝達されるという、大腸菌を用いた実験が報告されている。

9 また、ヒト臨床分野において発見された *qnr* 遺伝子、*aac(6)-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA*
10 遺伝子はプラスミド上にあることから、細菌間で伝達される可能性があると考えられ
11 る。臨床分野における *qnr* 遺伝子については、国内の腸内細菌科 441 株の調査 (2002
12 年) では、*Enterobacter spp.* 及び *Citrobacter spp.* から各 1 株が検出されているほか
13 (FQ 資料 37)、中国で分離されたキノロン高度耐性大腸菌のうち約 8% から検出され
14 ている。(FQ 資料 35) *qepA* 遺伝子については、国内の臨床分野から分離された大腸
15 菌 751 株 (2002~2006 年) の調査では、*qepA* 遺伝子を保有している大腸菌は 0.3%
16 (2 株) であったと報告されている。(追加資料 8)

17 以上のように、キノロン耐性遺伝子は細菌間で伝達される可能性があり、フルオロ
18 キノロン系抗菌性物質の使用により、ある耐性遺伝子を保有した細菌が他の細菌に対
19 して耐性遺伝子を伝達することにより、MIC が上昇し、結果として、ハザードが選択
20 される可能性が高くなると考えられる。

24 V. 暴露評価に関する知見

25 暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 「2 暴露評価」に基づき、ヒトがハザードに暴露
26 されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜
27 産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲
28 は、家畜及び畜産食品が農場から出荷され、輸送、とさつ及び加工等され、ヒトがこれら
29 の畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

31 1. 牛及び豚由来食品の消費量

32 牛及び豚由来食品の「1 人 1 年供給純食料 (kg)」は表 31 のとおりであり、牛肉及び
33 牛乳・乳製品は、2000 年をピークにやや減少傾向にあるが、豚肉は 2000 年以降ほぼ横
34 ばい傾向である。(追加資料 12)

36 表 31 牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料 (単位 : kg)

	1985 年	2000 年	2004 年	2005 年	2006 年
肉類 (牛)	3.9	7.6	5.6	5.6	5.5
肉類 (豚)	9.3	10.6	12.0	12.1	11.5
牛乳・乳製品	70.6	94.2	93.9	91.8	92.2

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したフルオロキノロン耐性菌については、当該細菌の非薬剤耐性菌と生物学的特性が異なることにより病原性が高まること等を示すデータは報告されておらず、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

(1) 腸管出血性大腸菌

①抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値 (90%の菌を死滅させるのに要する加熱時間) は 62.8°C で 24 秒、牛挽き肉中 (脂肪 20%) における D 値は、50°C で 92.67 分、55°C で 19.26 分であった。(FQ 資料 46)

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能で、pH2.0 ~4.0 の酸性条件においても急激な菌数の減少は見られない。(FQ 資料 39、46)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存 (-20°C で 9 ヶ月間) した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。(FQ 資料 47) また、本菌を添加した食肉 (ミノ、大腸、レバー) を冷凍保存 (-30°C) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 ヶ月後には 1/10 ~ 1/100 の菌数となった。(FQ 資料 48)

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34 ~ 0.68、塩分濃度 0.5 ~ 3.0% の条件下で、5°C に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(FQ 資料 46)

牛糞便中においても、本菌は 22°C で 49 ~ 56 日間、5°C で 63 ~ 72 日間生存した。(FQ 資料 46)

増殖性については、発育温度領域は 8 ~ 46°C、発育塩分濃度領域は 0 ~ 6.5%、発育 pH 領域は 4.4 ~ 9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており (FQ 資料 39)、特に、培養温度 25 ~ 43.5°C、塩分濃度 0.5 ~ 6.0%、pH5.5 ~ 7.0 で活発に増殖すると報告されている。(FQ 資料 40)

②生存能力及び分布状況等

本菌は通常は自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態 (VBNC : Viable but Non-Culturable) で長く存在できる。(FQ 資料 39)

本菌については、牛、豚、めん羊などのほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。国内の牛における保菌状況は、培養法による O157 については 0.6 ~ 3.6%、PCR 法による腸管出血性大腸菌については約 30 ~ 80% と報告されている。また、国内の豚における培養法による O157 の保菌状況は 0.0% 及び 14.0% と報告されている。(FQ 資料 39、追加資料 37)

(2) サルモネラ

①抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8°C で 36 ~ 42 秒であった。(FQ 資料 46)

酸に対する抵抗性では、本菌は pH4.5 ~ 9.0 の範囲で発育が可能であるとされている。(FQ 資料 43)

凍結における生残性に関しては、鶏の屠体を−37℃で急速冷凍した後に−21℃で保存した場合でも、本菌が13ヶ月間生存していたという報告がある。(FQ資料43)

乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が10~12%以下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(FQ資料43)

増殖性については、食肉中(牛肉及び鶏肉)では、好気(又は微好気)条件下の20℃及び32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増加が認められなかった。

(FQ資料52)

本菌の発育が可能な条件は8~45℃、水分活性0.94以上、pH4.5~9.0とされており、増殖に至適な温度は35~37℃、pH領域は6.5~7.5である。また、低温条件下では長期間生存できるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。(FQ資料43)

②生存能力及び分布状況等

本菌は種々の環境条件に対して抵抗性があり、自然環境下ではあらゆる場所に生息し、大腸菌等の腸内細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。(FQ資料43)

本菌については、牛、豚、鶏等の家畜の腸管内に常在菌として存在しているほか、ペットや鳥類、ミドリガメなどの爬虫類、両生類も保菌していることが知られている。(FQ資料28)

(3) カンピロバクター

①抵抗性、生残性及び増殖性

発育温度域は31~46℃で、30℃以下では増殖できないが、低温で保存した食品中では、長期間生存することができる。(FQ資料45、52、追加資料39)

凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減少が認められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えられる。(FQ資料52、53)

本菌は、微好気性環境下(酸素濃度5~15%)で発育し、大気中の通常酸素濃度(約23%)では発育しないほか、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度0.5%前後を至適とした好塩性を有するなどの特性から、通常食品中では増殖が困難であると考えられる。(FQ資料28、44、追加資料39)

②生存能力及び分布状況等

本菌は大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期間生存すると考えられる。(FQ資料44)

また、*C.jejuni*は牛、羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C.coli*は豚での保菌率が高いとされている。(FQ資料28)

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び牛乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表32のとおりで、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表33のとおりである。

農場では、家畜伝染病予防法(昭和26年法律第166号)に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP

1 [の考え方が取り入れられ](#)、家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン(追加資料13)
 2 により、腸管出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。
 3 また、と畜場では、平成8年に改正されたと畜場法施行規則において、HACCPの考
 4 え方を導入したと畜場における食肉の取扱いの規定が盛り込まれ、平成9年に改正され
 5 た同法施行令において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理
 6 段階における微生物汚染防止が図られている。

7
8

表32 牛、豚及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路(一例)

種類	経路
牛及び豚の可食部位	畜産農家 ↓ 食肉卸売市場等 ↓ と畜場、食肉処理場(と殺、食品加工及び出荷) ↓ 食肉流通業者(卸売業者等) ↓ 食肉販売業者(小売店、飲食店等) ↓ 消費者
牛乳	畜産農家(低温貯蔵) ↓ (農協等) ↓ 食品会社の工場等(検査、処理、充填、包装) ↓ 食品販売業者(小売店等) ↓ 消費者

9
10

表33 牛、豚及び牛乳における主な処理過程(一例)

処理過程	牛	豚	牛乳
と殺 き ↔・加工	受付・係留(と畜場) ↓ 生体検査 ↓ と殺(スタンニング、放血) ↓ 解体(内臓摘出) ↓ 内臓検査 ↓	受付・搬入(と畜場) ↓ 生体検査 ↓ と殺(電殺、放血、前処理) ↓ 解体(内臓摘出) ↓ 内臓検査 ↓	受入・検査(乳処理場) ↓ 清浄化 ↓ 冷却 ↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓

	剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓	剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓	充填 ↓ 冷蔵保存（24時間） ↓ 商品検査 ↓
保管	冷蔵、冷却保管 ↓ 検品、格付け、カット、 包装 ↓	冷蔵保管 ↓ 検品、カット、包装 ↓	
輸送	出荷（と畜場） ↓ 凍結又は解凍処置 ↓	出荷（と畜場） ↓ 凍結又は解凍処置 ↓	出荷（乳処理場等） ↓
販売・調理等	販売業者（冷蔵又は冷凍 保存） ↓ 消費者（冷蔵又は冷凍 保存） ↓ 調理等	販売業者（冷蔵又は冷凍 保存） ↓ 消費者（冷蔵又は冷凍保 存） ↓ 調理等	販売業者（冷蔵保存） ↓ 消費者（冷蔵保存）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階におけるハザードに汚染された腸管内容物由来の暴露が考えられる。ハザードに汚染された食肉は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 62～65℃で 30 分間の加熱処理により排除されるものと考えられる。(FQ 資料 46)

(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

市販の牛及び豚由来食品の細菌による汚染状況が調査されている(表 34-1～2)。(追加資料 14) 内臓肉以外の食肉については、腸管出血性大腸菌 O157 の陽性率はほぼ 0%、O157 以外の腸管出血性大腸菌の陽性率も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は調査数が少ないものの、内臓肉以外よりもやや高い調査結果がみられた。また、サルモネラの陽性率は数%程度、カンピロバクターの陽性率は調査数が少ないが 0%であった。したがって、当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。

1 表 34-1 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（厚生労働省とりまとめ）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考
<u>腸管出血性大腸菌 (O157)</u>	<u>牛挽き肉</u>	0.0%	244	2000	<u><i>E. coli</i> 陽性率 53.7%</u>
		0.0%	305	2001	<u><i>E. coli</i> 陽性率 57.4%</u>
		0.0%	201	2002	<u><i>E. coli</i> 陽性率 55.2%</u>
		0.0%	172	2003	<u><i>E. coli</i> 陽性率 56.4%</u>
		0.0%	188	2004	<u><i>E. coli</i> 陽性率 58.5%</u>
		0.0%	165	2005	<u><i>E. coli</i> 陽性率 53.9%</u>
		0.0%	127	2006	<u><i>E. coli</i> 陽性率 58.3%</u>
	<u>豚挽き肉</u>	0.0%	146	2007	<u><i>E. coli</i> 陽性率 64.4%</u>
		0.0%	149	2000	<u><i>E. coli</i> 陽性率 69.1%</u>
		0.0%	138	2001	<u><i>E. coli</i> 陽性率 58.7%</u>
		0.0%	130	2002	<u><i>E. coli</i> 陽性率 69.2%</u>
		0.0%	170	2003	<u><i>E. coli</i> 陽性率 66.5%</u>
		0.0%	148	2004	<u><i>E. coli</i> 陽性率 77.0%</u>
		0.5%	194	2005	<u><i>E. coli</i> 陽性率 71.6%</u>
<u>サルモネラ</u>	<u>牛挽き肉</u>	0.0%	167	2006	<u><i>E. coli</i> 陽性率 73.7%</u>
		0.0%	190	2007	<u><i>E. coli</i> 陽性率 63.2%</u>
		2.5%	244	2000	
		2.0%	305	2001	
		0.5%	201	2002	
		0.0%	172	2003	
		1.1%	188	2004	
	1.8%	165	2005		
	<u>豚挽き肉</u>	1.6%	127	2006	
		1.4%	146	2007	
		2.0%	149	2000	
		5.1%	138	2001	
		4.6%	130	2002	
		0.6%	170	2003	
3.4%		148	2004		
4.6%	194	2005			
2.4%	167	2006			
4.7%	190	2007			

2
3 表 34-2 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（その他の文献）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考	参考文献
----	----	-----	-----	------	----	------

腸管出血性大腸菌 (O157)	牛枝肉	0.06%	4,810	1994	O157 以外陽性率 0.1%	FQ46
	牛枝肉	0.3%	2,534	1996	O157 以外陽性率 0.0%	FQ46
	牛肉 (国産)	0.0%	196	1996	O157 以外陽性率 2.0%	FQ46
	牛肉	0.0%	42	1997	O157 以外陽性率 2.4%	FQ46
	牛肉	0.7%	134	1998～2005	大腸菌陽性率 47.0%	追加 17
	牛肉臓肉	7.5%	201	2000～2004	※	追加 15
	牛肉臓肉	4.9%	41	1997	O157 以外陽性率 4.9%	FQ46
	豚肉 (国産)	0.0%	30	1996	O157 以外陽性率 0.0%	FQ46
	豚肉	0.0%	183	1998～2005	大腸菌陽性率 56.3%	追加 17
	豚肉臓肉	0.0%	12	1997	O157 以外陽性率 8.3%	FQ46
	牛肉・豚肉	0.0%	40	1998～2005	大腸菌陽性率 50.0%	追加 17
	牛肉・豚肉	0.0%	95	1997～2000		FQ40
サルモネラ	牛肉 (国産)	0.0%	22	1999～2001		追加 19
	牛肉	0.0%	134	1998～2005		追加 17
	牛挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	豚肉 (国産)	0.0%	15	1999～2001		追加 19
	豚肉	2.2%	183	1998～2005		追加 17
	豚挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	牛肉・豚肉	0.0%	40	1998～2005		追加 17
カンピロバクター	牛挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	豚挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	牛乳	0.0%	14	1995～1999		追加 16

※陽性 15 検体中 10 検体が 2002 年調査で陽性。陽性 15 検体中 10 検体が 2 つの精肉店由来。

(3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況

2006～2007 年度食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、市販の国産牛肉及び豚肉から検出された大腸菌について、ERFX に対する薬剤耐性が調査されている (表 35)。(追加資料 20、21)

市販の国産牛肉及び豚肉において、分離された大腸菌における ERFX 耐性菌 (ブレイクポイント 2 µg/mL) は、牛肉由来 65 株及び豚肉由来 32 株では認められなかった。

表 35 市販の国産牛肉及び豚肉から分離された大腸菌の ERFX 耐性の状況

対象	調査菌株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率(%)
牛肉 (2006 年)	6	<0.125	<0.125	<0.125	0.0

牛肉 (2007 年)	59	<0.125-1	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2006 年)	13	<0.125-0.5	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2007 年)	19	<0.125	<0.125	<0.125	0.0

※単位：μg/mL

※ERFX のブレイクポイント：2 μg/mL

VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2「3 影響評価」に基づき、本評価書で検討しているハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びフルオロキノロン系抗菌性物質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価する。

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

ハザードとなりうる細菌である腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターによる暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、いずれも腸管感染症の一種である腸管出血性大腸菌感染症、サルモネラ感染症（非チフス性サルモネラ）及びカンピロバクター感染症であると考えられ、日本における代表的な食中毒の原因菌でもある。

(1) 腸管出血性大腸菌感染症

①発生原因及び発生状況

ヒトや動物から検出される腸管出血性大腸菌の血清型は 100 以上あり、国内の感染例では O157 が多く、O26、O111、O145 等による感染事例も報告されている。

(FQ 資料 46)

本症の発生原因は、腸管出血性大腸菌で汚染された食品（生肉又は加熱の不十分な食肉など）の経口摂取であり、牛肉、牛ステーキ、牛レバ刺し、牛タタキ、ハンバーグ、野菜サラダ、井戸水等の様々な食品、食材等が特定又は推定されている。

(FQ 資料 42)

腸管出血性大腸菌は感染力が強く、50～100 個程度の菌数で発症すると考えられているが、一般の大腸菌と同様に熱に弱いとともに、一般的な消毒剤でも容易に死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱するなど、通常の食中毒対策により感染の予防が可能であると考えられる。(FQ 資料 28、41)

本症の国内における発生は、2002～2006 年の 5 年間で約 17,000 件が報告されている (FQ 資料 27)。1990 年代初期は集団発生が認められたが、1997 年以降は減少し、散発事例はほぼ横ばい状態にある。また、二次感染の多いことが特徴で、発生時期は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。(FQ 資料 28)

②重篤度

臨床症状としては、全く症状がないものから、軽い腹痛や下痢のみで終わるもの、さらには頻回の水様便、激しい腹痛、著しい血便を伴う出血性大腸炎から溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic uremic syndrome : HUS) や脳症などの重篤な合併症を併

1 発するものまで様々である。O157 感染による有症者の約 6～7%では、下痢などの
2 初発症状がみられた数日後から 2 週間以内（多くは 5～7 日後）に、HUS または脳
3 症などの重症合併症が発症し、死に至る場合もある。特に、若齢者や高齢者等につ
4 いては、重症合併症を併発しやすいことから、注意が必要である。（FQ 資料 28、
5 41）

7 (2) サルモネラ感染症

8 ①発生原因及び発生状況

9 本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S. Typhimurium* の食
10 品汚染によるものとされていたが、1980 年代後半からは、*S. Enteritidis* による鶏
11 卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。したがって、原因食品が特定された
12 事例（1987～1999 年）における鶏卵の使用頻度は全体の 75.2%と高く、卵納豆、
13 自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。

14 (FQ 資料 49、59)

15 サルモネラの感染には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、
16 *S. Enteritidis* を含む数種における感染菌数は極めて少ないことが分かってきてお
17 り、*S. Enteritidis* の感染例では、ハンバーグで 60～230 個、チーズで 100～500
18 個と考えられている。(FQ 資料 50) しかし、本菌は熱に弱く、また 8℃以下の冷
19 蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱
20 するなどの一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる。(FQ
21 資料 51)

22 本症は、国内においてカンピロバクター感染症に次ぐ代表的な食中毒で、2002～
23 2006 年の 5 年間で約 22,000 件が報告されており、学校、福祉施設、病院等、大規
24 模な事例も多い。(FQ 資料 27)

25 ②重篤度

26 本症は、汚染された食品を摂取してから 12～48 時間の潜伏期間を経て発症する。
27 臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱などを主徴とす
28 る。下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便が見られることもある。また、
29 健康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血
30 症、高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こすなど重症化し、死に至る場合もあ
31 る。（FQ 資料 28、追加資料 38）

33 (3) カンピロバクター感染症

34 ①発生原因及び発生状況

35 本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2～5 日と長いこと、
36 大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。
37 生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等）や鶏肉調理食品等が発生原因として
38 推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。(FQ
39 資料 28)

40 カンピロバクターの中でも、*C. jejuni* は感染力が強く、500～800 個の比較的少な
41 い菌数で感染が成立する。しかし、本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに

1 死滅するため、調理前の手洗いや食材は十分に加熱するなどの一般的な食中毒対策
2 に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可
3 能であると考えられる。

4 本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2002～2006
5 年の5年間で約13,000件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、
6 飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。
7 発生時期は5～6月に多く、7～8月はやや減少、9～10月に上昇する傾向となっ
8 ている。

9 ②重篤度

10 本症は、汚染された食品の摂取後1～7日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、
11 全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は1日4～12回にもおよび、便性は
12 水様性、泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自
13 然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多
14 いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群
15 などを起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行す
16 る運動神経障害優位の末梢性多発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、
17 関連性が指摘されている。(FQ資料28、追加資料39)

19 2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療

20 (1) 腸管出血性大腸菌感染症

21 ①治療方針及び第一選択薬

22 「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157等)感染症治療の手引
23 き(改訂版)」(平成9年厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班)
24 では、下痢症に対する対症療法に加え、適切な抗菌薬を使用することとされている。
25 その場合、できるだけ速やかに抗菌薬を投与すること、抗菌薬の使用期間は3日間
26 として長期投与は避けること、薬剤耐性菌と判明した場合は直ちに使用を中止し、
27 必要に応じて他剤に変更すること等の注意が示されている。

28 本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイ
29 シン及びカナマイシンが推奨され、日本では、ホスホマイシンが多く使用されてい
30 ると考えられる。(FQ資料28、41、追加資料40)

31 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

32 ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物
33 質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化するなどの悪影響を及ぼす可
34 能性は否定できない。しかし、実際の治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性
35 物質よりもホスホマイシンが多く使用されていることや、第一選択薬3剤の系統が
36 異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症
37 の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。

39 (2) サルモネラ感染症

40 ①治療方針及び第一選択薬

41 下痢症に対する対症療法を行い、抗菌薬は軽症例では使用しないのが原則である

1 が、重症例や基礎疾患などの易感染性要因のある中等症例、保菌により就業上の制
2 限を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者などに対しては、感受性
3 等に注意して薬剤を選択し、抗菌薬を 3～7 日間使用することとされている。海外
4 では、抗菌薬の投与によって腸内細菌叢が攪乱され、除菌が遅れる上に、薬剤耐性
5 菌の誘発、サルモネラに対する易感染性を高める等の理由で、単純な胃腸炎には投
6 与すべきではないという意見が一般的であるが、国内では、フルオロキノロン系抗
7 菌性物質の 7 日間投与は腸内細菌叢に対する影響もなく、除菌率も高いという成績
8 に基づき使用されている。

9 本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイ
10 シン及びアンピシリンが推奨されている。(FQ 資料 28、追加資料 38、40)

11 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

12 ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物
13 質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能
14 性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先
15 されていることや、第一選択薬 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬とし
16 て補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、
17 治療は可能であると考えられる。

18 ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくないほ
19 か、フルオロキノロン系抗菌性物質や第 3 世代セファロスポリン系抗菌性物質に高
20 度耐性を示す株などが分離されていることが危惧される。

22 (3) カンピロバクター感染症

23 ①治療方針及び第一選択薬

24 本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多いが、原因不明の初
25 期治療では、重症例や基礎疾患などの易感染性要因のある中等症例、保菌により就
26 業上の制限を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者などに対し、対
27 症療法とともに、抗菌薬を 3～5 日間使用することとされている。

28 本症に対する第一選択薬としては、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシ
29 ン等）及びホスホマイシンが推奨されている。カンピロバクターのフルオロキノロ
30 ン耐性は 1 段階の突然変異で獲得されるため、フルオロキノロン系抗菌性物質は治
31 療薬としては推奨されていない。しかし、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因
32 菌がまだ特定されていない腸管感染症に対する初診時の治療薬として使用されてお
33 り、カンピロバクター感染症に対しても投与されている可能性がある。(FQ 資料
34 28、64、追加資料 40)

35 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

36 本症の治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されておらず、マク
37 ロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン等）及びホスホマイシンが推奨されてい
38 ることから、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考え
39 られる。しかし、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬
40 としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性があり、本症の起因菌が
41 ハザードであった場合には、治療期間が長引くなどの悪影響を及ぼす可能性は否定

1 できない。

2
3 **3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等**

4 **(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況**

5 ①腸管出血性大腸菌等

6 国内のヒト臨床由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、腸管出
7 血性大腸菌が0%、*E. coli*が10%前後、病原性大腸菌が約3.0%であったという報告
8 がある(表36-1~2)。

9 また、国内のヒト臨床由来菌株では、テトラサイクリン、アミノベンジルペニシ
10 リン、ストレプトマイシン、ホスホマイシン、カナマイシン、NA等に対する薬剤
11 耐性菌が報告されている。(FQ資料41)

12 ②サルモネラ

13 国内のヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、フルオロキ
14 ノロン耐性は認められていないという報告もあるが(表36-1~2)、ヒト臨床由来の
15 サルモネラにおいてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある(追加資
16 料11、24、36)。

17 また、国内の非チフス性サルモネラにおけるその他の薬剤耐性率は、アンピシリ
18 ンで20~30%、ホスホマイシンで10%未満であり、ストレプトマイシン、テトラ
19 サイクリン、クロラムフェニコール、スルフィソキサゾール等に対する薬剤耐性菌
20 も報告されている。(FQ資料28、63)

21 ③カンピロバクター

22 国内のヒト臨床由来 *C. jejuni* における調査では、フルオロキノロン耐性率は10
23 ~40%程度であったという報告が多い(表36-1~2)。

24 また、エリスロマイシンの耐性率は低いが、1990年代後半以降、ホスホマイシン
25 やフルオロキノロン系抗菌性物質(OFLX)の耐性率は約30%以上になっていると
26 いう報告もある(FQ資料64、65)。

27
28 表36-1 ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の
29 状況(国内)

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
腸管出血性大腸菌(O157)	ERFX	0.0%	52	1986~1995	FQ資料61
	OFLX	0.0%	52		
	NFLX	0.0%	52		
病原性大腸菌(ETEC、EIEC、EHEC、EPEC)	OFLX	2.9%	70	1996~2000	FQ資料60
<u>腸管出血性大腸菌(O157)</u>	<u>NFLX等</u>	<u>0.0%</u>	<u>1,675</u>	<u>2000~2006</u>	<u>追加36</u>

<u>腸管出血性大腸菌</u>	<u>CPFX</u> <u>NFLX</u>	<u>0.0%</u>	<u>101</u>	<u>2006</u>	<u>追加 36</u>
<i>E. coli</i> (参考)	OFLX	9.3%	504	2000	追加 22
	CPFX	9.1%	504		
<i>E. coli</i> (参考)	OFLX	12.5%	696	2002	追加 23
	CPFX	12.5%	696		
サルモネラ (非チフス性)	OFLX	0.0%	93	1996~2000	FQ 資料 60
サルモネラ属	OFLX	0.0%	165	2000	追加 22
	CPFX	0.0%	165		
サルモネラ属	OFLX	0.0%	186	2002	追加 23
	CPFX	0.0%	186		
<u>サルモネラ属</u>	<u>CPFX</u> <u>NFLX</u>	<u>4.5%</u>	<u>176※1</u>	<u>2006</u>	<u>追加 36</u>
<i>C.jejuni</i>	OFLX	22.0%	41	1996~2000	FQ 資料 60
<i>C.jejuni</i>	CPFX	22.0%	127	2001~2003	FQ 資料 65
<i>C.coli</i>	CPFX	62.5%	8		
<i>C.jejuni</i>	NFLX 等	12.0%	75	1999	追加 27
<i>C.jejuni</i>	NFLX 等	17.3%	98	2000	追加 28
<i>C.jejuni</i>	NFLX 等	43.9%	98	2001	
<i>C.jejuni</i>	NFLX 等	35.2%	145	2002	
<i>C.jejuni</i>	NFLX 等	40.7%	81	2006	追加 29
<u><i>C.jejuni</i></u>	<u>NFLX 等</u>	<u>2000 : 26.0%</u> <u>2001 : 38.2%</u> <u>2002 : 28.4%</u> <u>2003 : 26.8%</u> <u>2004 : 38.6%</u> <u>2005 : 27.4%</u> <u>2006 : 35.2%</u>	<u>1,320※2</u>	<u>2000~2006</u>	<u>追加 36</u>
<u><i>C.coli</i></u>	<u>NFLX 等</u>	<u>2000 : 23.1%</u> <u>2001 : 100.0%</u> <u>2002 : 37.5%</u> <u>2003 : 90.0%</u> <u>2004 : 33.3%</u> <u>2005 : 42.9%</u> <u>2006 : 75.0%</u>	<u>60※2</u>	<u>2000~2006</u>	<u>追加 36</u>

1 ※1 散発下痢症患者由来 149 株 (うち海外渡航歴のある患者由来 11 株)、健康者由来
2 27 株

3 ※2 2000~2006 年の合計調査株数

4
5
6

1 表 36-2 (参考) ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤
2 耐性の状況 (外国)

菌種 (由来)	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
<u>サルモネラ (非チフス性)</u>	<u>CPFX</u>	<u>0.1%</u>	<u>12,252</u>	<u>1996~2003</u>	<u>追加 26 (米 国)</u>
<u>サルモネラ (非チフス性)</u>	<u>CPFX</u>	<u>0.8%</u>	<u>25,319</u>	<u>2000</u>	<u>追加 34 (欧 州 10 カ国)</u>
	<u>CPFX</u>	<u>0.4%</u>	<u>29,196</u>	<u>2001</u>	
	<u>CPFX</u>	<u>0.9%</u>	<u>27,589</u>	<u>2002</u>	
	<u>CPFX</u>	<u>0.9%</u>	<u>28,311</u>	<u>2003</u>	
	<u>CPFX</u>	<u>0.8%</u>	<u>25,176</u>	<u>2004</u>	
<u>サルモネラ(非チフス性)</u>	<u>CPFX</u>	<u>2.7%</u>	<u>671</u>	<u>2001</u>	<u>追加 35(台 湾)</u>
<u><i>S. Typhimurium</i></u>	<u>CPFX</u>	<u>70.5%</u>	<u>44</u>	<u>2002~2005</u>	<u>追加 25 (中 国)</u>
<u><i>S. Typhimurium</i> (外国 旅行歴のなかった患者由 来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>2.2%</u>	<u>90</u>	<u>2007</u>	<u>追加 33 (デ ンマーク)</u>
<u><i>S. Typhimurium</i> (外国 旅行歴のあった患者由 来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>18.2%</u>	<u>44</u>		
<u><i>S. Typhimurium</i> (外国 旅行歴が不明であった患 者由来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>3.4%</u>	<u>206</u>		
<u><i>S. Enteritidis</i> (外国旅行 歴のなかった患者由来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>9.0%</u>	<u>67</u>	<u>2007</u>	<u>追加 33 (デ ンマーク)</u>
<u><i>S. Enteritidis</i> (外国旅行 歴のあった患者由来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>30.7%</u>	<u>88</u>		
<u><i>S. Enteritidis</i> (外国旅行 歴が不明であった患者由 来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>12.0%</u>	<u>183</u>		
<u><i>C. jejuni</i> (外国旅行歴の なかった患者由来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>38.6%</u>	<u>70</u>	<u>2007</u>	<u>追加 33 (デ ンマーク)</u>
<u><i>C. jejuni</i> (外国旅行歴の あった患者由来)</u>	<u>CPFX</u>	<u>70.5%</u>	<u>61</u>		

3

4 (2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

5 家畜、食品及びヒトの臨床に由来するフルオロキノロン耐性菌の類似性や、フルオ
6 ロキノロン耐性菌によるヒトの健康に対する悪影響を示唆する知見が報告されてい
7 る。

8 日本及び台湾において、ヒト及び動物由来のフルオロキノロン耐性サルモネラにつ
9 いて、両者の遺伝子的な類似性を示唆した文献が報告されている (追加資料 11、39)。

10 デンマークにおいては、豚、豚肉及びヒト臨床のそれぞれに由来するフルオロキノ
11 ロン耐性の *S. Typhimurium* が遺伝的に類似しているほか、ヒトに対するフルオロ

キノロン系抗菌性物質治療の臨床効果が減弱する可能性を示唆した文献が報告されている（追加資料 30）。

また、フランスにおいて、最初に投与された CPFX により症状が改善せず入院した患者から、CPFX 耐性の *S. Typhimurium*（由来不明）が CPFX 投与後に分離されたというフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果の減弱事例が報告されている（追加資料 31）。

Ⅶ. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターのハザード毎に定性的な評価を実施した。

各評価にあたっては、原則として、表 A に示した考え方に基づき、主に 3 つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

表 A 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	①ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	②ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1項目	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか	又は「中」2項目以上	
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「大」0項目 かつ「中」1項目	「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
暴露評価	①ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	②ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1項目	「中等度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか	又は「中」2項目以上	
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断	「大」0項目 かつ「中」1項目	「低度」：ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。

	○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	①対象薬剤が、「抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか ②ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」2項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱あるいは喪失する可能性があり、その程度も大きい。
		「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱あるいは喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
		「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱あるいは喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
		「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性に大きく影響するのは染色体上の遺伝子であるが、プラスミド上に存在するキノロン耐性遺伝子も見出されており、それらが細菌間で伝達され、ハザードの選択を助長する可能性があると考えられた（懸念は中程度）。

(2) ハザードの感受性分布

牛及び豚由来大腸菌では、フルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率やMIC分布域に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えられた（懸念は小さい）。

牛及び豚由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性を示す菌株も報告されているが、全体的にはMIC分布域に大きな変動はみられず、感受性を維持していると考えられた（懸念は小さい）。

牛及び豚由来カンピロバクターでは、大腸菌及びサルモネラよりも高いレベルで耐性率が変動しており、定点調査ではないが、豚由来カンピロバクターにおいて、JVARMの調査初年度である1999年と2007年の耐性率のデータ間にのみ統計学的に有意な差が認められた（懸念は中程度）。

(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の

1 確保のための措置や市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、
 2 全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されており、フルオロキノロン系
 3 抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカ
 4 ンピロバクターのハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の
 5 要因はないものと考えられた（懸念は小さい）。

6 なお、今回の評価対象である製剤としては、注射剤、強制経口投与剤のほか、豚用
 7 の飲水添加剤及び飼料添加剤が含まれているが、これらの製剤についても、効能・効
 8 果に定められた適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること、用法・用量、
 9 使用基準を厳守すること等の措置が遵守され適正な使用が確保される限りにおいて、
 10 ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと
 11 考えられた。

13 **(4) 発生評価**

14 発生評価の結果を表 C に示した。腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては、ハザ
 15 ードが選択される可能性があるが、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される
 16 限りにおいて、その程度は小さいと考えられる（低度）。また、カンピロバクターについ
 17 ては、ハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において
 18 調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来株の耐性率のデータ間に統計学的に有意な
 19 差が認められており、現時点では、その程度は中等度であると考えられるが、豚由来の
 20 カンピロバクターについて、引き続き薬剤耐性菌の発生動向に関するより詳細な情報を
 21 収集する必要があると考えられる。

22
23 表 C 発生評価の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター	
発生評価	評価結果	低度	低度	中等度	
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度	中程度	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい

24 25 **3. 暴露評価について**

26 **(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性**

27 腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターは牛及び豚の腸内に存在し、
 28 かつ食肉で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能
 29 性があると考えられた。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般
 30 的な細菌の範囲であると考えられた（懸念は中程度）。

1 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

2 牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サルモネラ
3 及びカンピロバクターによる牛肉及び豚肉の汚染は少なく、それらのハザードによる
4 汚染はさらに少ないと考えられた（懸念は小さい）

6 (3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）

7 牛肉及び豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サ
8 ルモネラ及びカンピロバクターについて、大きな懸念を生じさせるようなその他の要
9 因はないと考えられた。また、ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒について
10 は、調理前の手洗いや食材を十分に加熱するなどの一般的な食中毒対策により感染が
11 予防できるものと考えられた（懸念は小さい）。

13 (4) 暴露評価

14 暴露評価の結果を表 D に示した。腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバク
15 ターについては、ハザードによる暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策
16 等により、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、暴露
17 の程度は低いと考えられる（低度）。

18 ただし、ハザードを含む当該細菌において、フルオロキノロン耐性率や食品の汚染
19 率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに
20 関する情報収集は重要であると考えられる。

21 表 D 暴露評価の内容

22 区分	評価項目	腸管出血性 大腸菌	サルモネラ	カンピロバ クター	
暴露評価	評価結果	低度	低度	低度	
	各項目の 評価	①生物学的特性に係る懸 念	中程度	中程度	中程度
		②食品の汚染状況に係る 懸念	小さい	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい

24 4. 影響評価について

25 (1) 当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度

26 食品安全委員会が決定した「抗菌性物質の重要度ランク付け」において、フルオロ
27 キノロン系抗菌性物質は「ランク I（きわめて高度に重要）」とランク付けされてい
28 る。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネ
29 ラ感染症に対しては推奨薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。カ
30 ンピロバクター感染症に対しては推奨薬とはされていない（ランク I だが推奨薬では
31 ない、一方のみ該当）。

1 **(2) 当該疾病の重篤性**

2 腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症については、食品を介した感染症の
3 発生数が多いとともに、症状が重篤化する可能性は否定できないと考えられた（懸念
4 は大きい）。

5 カンピロバクター感染症については、食品を介した感染症の発生件数が多く、ギラ
6 ン・バレー症候群との関連性も指摘されているが、患者の多くは自然治癒し、予後も
7 良好である場合が多いことから、症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れない
8 と考えられた（懸念は中程度）。

9
10 **(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）**

11 腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症については、フルオロキノロン系抗
12 菌性物質とは系統の異なる代替薬が存在しているほか、医療分野におけるフルオロキ
13 ノロン系抗菌性物質に対する耐性率も低く維持されていると考えられることから、大
14 きな懸念を生じさせる要因はないと考えられた（懸念は小さい）。

15 カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異
16 なる抗菌性物質が推奨薬とされているが、原因菌がまだ特定されていない時点におけ
17 る腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される場合があ
18 ることや、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率が腸管出
19 血性大腸菌及びサルモネラよりも高めであることから、ハザードが本症の治療に対し
20 て悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた（懸念は中程度）。

21
22 **(4) 影響評価**

23 影響評価の結果を表 E に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、腸
24 管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターは、ハザードに起因する感染症に
25 対するフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱あるいは喪失する可能性が
26 あり、その程度は腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては高度、カンピロバク
27 ターについては中等度であると考えられた。

28
29 **表 E 影響評価の内容**

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター
影響評価	評価結果	高度	高度	中等度
	各項目の評価			
	①重要度ランク I かつ推奨薬	どちらも該当	どちらも該当	一方のみ該当
	②当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	大きい	中程度
	③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	中程度

30
31
32

5. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターのハザード毎にリスクを推定した。

リスクの推定にあたっては、原則として、表 F に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 F の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であると考え。

表 F リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
①発生評価	②暴露評価	③影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

(2) リスクの推定

①腸管出血性大腸菌

腸管出血性大腸菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚及び牛に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、牛及び豚由来大腸菌ではフルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率や MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できることと等から、「低度」と判断された。

1 影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「抗菌性物質の重要度ラン
2 ク付け」において「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされていること、
3 また、系統の異なる代替薬は存在するものの腸管出血性大腸菌感染症に対する推奨
4 薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」と判
5 断された。

6 以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、腸管出血性
7 大腸菌のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 G）。

9 ②サルモネラ

10 サルモネラについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚及び牛に使用される
11 ことによりハザードが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラでは、高
12 度なフルオロキノロン耐性菌も報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな
13 変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限り
14 において、発生評価としては「低度」と判断された。

15 また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があ
16 ると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対
17 策により感染が予防できることと等から、「低度」と判断された。

18 影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「抗菌性物質の重要度ラン
19 ク付け」において「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされていること、
20 また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に対する推奨薬とさ
21 れていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」と判断され
22 た。

23 以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、サルモネラ
24 のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 G）。

26 ③カンピロバクター

27 カンピロバクターについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚及び牛に使用
28 されることによりハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリン
29 グ調査において調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来 *C.coli* の耐性率のデ
30 ータ間に統計学的に有意な差が認められていることから、現段階における発生評価
31 としては「中等度」と判断された。ただし、この豚由来 *C.coli* の耐性率に関しては、
32 現時点で得られている調査データからのみでは、最終的な結論付けを行うことは困
33 難であり、豚由来カンピロバクターについては、引き続き薬剤耐性菌の発生動向を
34 注意深く監視するとともに、より詳細な関連情報や科学的知見を収集していく必要
35 があると考えられる。

36 暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考
37 えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策によ
38 り感染が予防できることと等から、「低度」と判断された。

39 影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「抗菌性物質の重要度ラン
40 ク付け」において「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされているが、カ
41 ンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないことと等から、影響評価は「中

1 等度」と判断された。

2 以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバ
3 クターのハザードによるリスクは中等度と判断された（表 G）。

4
5 **表 G** リスクの推定の内容

区分	評価項目	腸管出血性 大腸菌	サルモネラ	カンピロバ クター	
リスクの 推定	評価結果	中等度	中等度	中等度	
	各項目毎 の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)	低度(1)	中等度(2)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)	低度(1)	低度(1)
		③影響評価（スコア）	高度(3)	高度(3)	中等度(2)
	(スコア合計)	(5)	(5)	(5)	

6
7 **6. 食品健康影響評価について**

8 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での牛及び豚に
9 使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関す
10 る食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

11
12 (1) 評価対象動物用医薬品である牛及び豚に使用されるフルオロキノロン系抗菌性物質
13 により選択されたハザードが牛及び豚由来食品を介してヒトの健康を害し、ヒト医療
14 分野に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であ
15 ると考えられた。

16
17 (2) なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分
18 とはいえ、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと
19 考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集
20 に努めるべきである。

21
22
23
24 **VIII. その他の考察**

25 今回の評価結果を踏まえ、評価対象の牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤
26 の承認又は再審査に当たっては、薬剤耐性菌に関するリスク管理措置等の徹底が不可欠で
27 ある。

28
29 **1. リスク管理措置の徹底について**

30 リスク管理機関においては、以下に示すフルオロキノロン系抗菌性物質の適正使用確
31 保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等の措置が講じられることとされて
32 いる。今回の評価対象動物用医薬品も含め、すべての牛及び豚に使用するフルオロキノ

1 ロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品について、これらの措置を始めとする
2 リスク管理措置が徹底されることが重要であると考えられる。

4 **(1) 承認等の取扱い**

5 フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認申請につい
6 ては、同一の成分を有効成分とする人体用医薬品が既に承認されている場合は、当該
7 医薬品の再審査が終了した後に受け付ける（対象製剤としては、フルオロキノロン
8 系・第3世代セフェム系抗菌剤）。

9 フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、

10 ① 承認事項及び使用上の注意として、

11 ア. 対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること

12 イ. 用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限

13 ウ. 第一次選択薬が無効の症例に使用する第二次選択薬として使用すること

14 エ. 感受性試験により感受性を確認した上で投与すること

15 —を規定

16 ② 要指示医薬品制度（薬事法）、要診察医薬品制度（獣医師法）による使用に当た
17 っての専門家としての獣医師の関与の義務付け

18 ③ 薬事法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定
19 等の適正使用のための措置を実施。

21 **(2) 承認後（市販後）、再審査後における取扱い**

22 ① 承認取得後

23 ア. 販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象
24 動物から分離された有効菌種及び公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバ
25 クター、大腸菌及び腸球菌）等の定期報告及び使用者への適正使用の確保のた
26 めの情報提供の義務付け

27 イ. 再審査時（通常、新規承認から6年後。）に耐性菌の調査データを提出

28 ② 再審査終了後

29 承認取得後から継続して再審査終了後についても販売数量、当該医薬品が使用さ
30 れた施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物から分離された有効菌種及び
31 公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び腸球菌）等の定
32 期報告及び使用者への適正使用の確保のための情報提供の義務付け

33 ③ JVARMによる薬剤耐性菌調査の実施

34 フルオロキノロン系抗菌性物質を含む動物用抗菌性物質に対する食品媒介性病原
35 細菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（腸球菌、大腸菌）における
36 全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査

37 **2. 評価の見直し等**

38 **(1) 承認に係る案件について**

39 評価対象動物用医薬品の承認に当たっては、特に市販後の耐性状況のデータ等を
40 踏まえてリスク評価を実施する必要があることから、承認後のリスク管理状況やモ
41

1 ニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集を行った上で、国際機関等
2 における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査時にそれらの情報に基づき改
3 めて評価を実施することが必要であると考えられる。

4
5 **(2) 再審査に係る案件について**

6 評価対象動物用医薬品の再審査に当たっても、現時点においては、薬剤耐性菌に
7 関する詳細なデータが必ずしも十分であるとは言えないことから、再審査終了後に
8 おいても、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集を行った上で、国際機関等に
9 おける検討状況等も踏まえ、それらの情報に基づき、必要に応じて薬事法に基づく
10 再評価等により改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

1 (2009. 2. 10 薬剤耐性菌 WG 追加資料)

2

3 IV. 発生評価に関する知見

4 1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

5 (2) JVARМにおける家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 (P38~39)

6 表 24 カンピロバクターにおける ERFX 耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
		全国	第1クール				第2クール				第3クール
牛豚鶏由来合計	調査菌株数 (株)	159	281	218	168	247	215	158	82	216	158
	耐性率 (%)	16.4	14.2	21.1	17.9	23.9	17.2	20.9	34.1	38.0	22.8
牛由来 <i>C. jejuni</i>	調査菌株数 (株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22	33
	耐性率 (%)	8.8	16.3	25.0	15.4	17.6	16.2	25.0	0.0	27.3	30.3
牛由来 <i>C. coli</i>	調査菌株数 (株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5	3
	耐性率 (%)	-	33.3	80.0	0.0	50.0	-	-	-	60.0	33.3
豚由来 <i>C. jejuni</i>	調査菌株数 (株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0	0
	耐性率 (%)	33.3	0.0	-	100.0	-	-	100.0	-	-	-
豚由来 <i>C. coli</i>	調査菌株数 (株)	47	98	68	37	86	72	49	28	64	43
	耐性率 (%)	21.3	24.5	23.5	27.0	34.9	26.4	30.6	35.7	<u>56.3</u> ※1	39.5
	調査菌株数 (株)		289				213				
	耐性率 (%)		27.7				<u>37.6</u> ※2				

7 ※1 1999年との間に有意差あり (0.01)

8 ※2 1999年及び第1クールとの間に有意差あり (いずれも 0.05)